

ANNEE 1959

THÈSE

N°
201

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

L A C R O I X Michel, Louis, Marie,
né le 27 Août 1932 à Asnieres (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES THEORIES ACTUELLES SUR LA PATHOGENIE
DE LA GOUTTE

Président : Mr L. de GENNES, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : LACROIX

Prénoms : Michel, Louis, Marie

Date de soutenance :

N° d'ordre :



1

LACROIX, Michel, Louis, Marie
Les théories actuelles sur la
pathogénie de la goutte
Paris Dact. In 4° 45p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

2

LACROIX, Michel, Louis, Marie
Les théories actuelles sur la
pathogénie de la goutte
Paris Dact. In 4° 45p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

3

LACROIX, Michel, Louis, Marie
Les théories actuelles sur la
pathogénie de la goutte
Paris Dact. In 4° 45p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

4

LACROIX, Michel, Louis, Marie
Les théories actuelles sur la
pathogénie de la goutte
Paris Dact. In 4° 45p.
Thèse Méd. Paris 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1959

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

L A C R O I X Michel, Louis, Marie,
né le 27 Août 1932 à Asnieres (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES THEORIES ACTUELLES SUR LA PATHOGENIE
DE LA GOUTTE

Président : Mr L. de GENNES, Professeur

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUÉNU (J.)
	MÉNÉGAUX (G.)
	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	DE GENNES (L.)
	MOREAU (R.)
	BARIÉTY (M.)
	DEBRAY (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médicale propédeutique	BOULIN (R.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de neuro-chirurgie	LACOMME (M.)
	VARANGOT (J.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL (P.)
	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique	AUBIN (A.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie Sociale	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile	LELONG (M.)
Clinique de puériculture	COSTE (F.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale	FEY (B.)
Clinique urologique	DJOURNO (A.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	GIROUD (A.)
Embryologie	SOULIÉ (P.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	VERNE (J.)
Histologie	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance	JOANNON (C.)
Hygiène et médecine préventive	PIÉDELIÈVRE (R.)
Médecine légale	DESOLLE (H.)
Médecine du Travail	GALLIARD (H.)
Parasitologie	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	LENÈGRE (J.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	DECOURT (J.)
Pathologie médicale	GARCIN (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie et matière médicale	BINET (L.)
Physiologie	DOGNON (A.)
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	PATEL (J.)
Tec nique chirurgicale	BROUET (G.)
Thérapeutique	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.		MM.	
Anatomie	ELMAS (A.), pr. s. ch. CABROL (G.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Pathologie chirurgicale . . .	BARCAT (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J. M.) N . . . N . . .
Anatomie pathologique . . .	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.), pr. s. ch. BUSSET (F.) GOUYGOU (Ch.)	Pathologie expérimentale . .	LÉPER (J.) MAURICE (P.) HAGUENAU (J.), pr. s. ch. BOUDIN (G.) BOUVIER (J.B.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DEROT (M.) DOMART (A.) LAMOTTE (M.) LAROUCHE (C.P.) MACREZ (Cl.) MILLIEZ (P.) PÉQUIGNOT (H.) RAMBERT (F.) ROYER (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) WOLFROMM (R.) N . . . N . . .
Anesthésiologie	N . . . N . . .	Pathologie médicale	JOSEPH (R.) LOZZICONACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.) LEVY (Mlle J.), pr. s. ch. N . . . BARJETON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) GOUGEROT (L.) N . . . KREIS (B.) PICHOT (P.) N . . . DELBARRE (F.) CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) CHASSAGNE (P.) PERRAULT (M.) KUSS (R.)
Bactériologie	HAUDROY (P.), pr. s. ch. (dét.) NÉVOT (A.), pr. s. ch. CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) BARBIER (P.)	Pédiatrie	
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr. s. ch. (dét.) DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (G.)	Pharmacologie	
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)	Physiologie	
Carcinologie	N . . . N . . .	Physique médicale	
Dermato-Syphiligraphie . . .	DUPERRAT (B.)	Pneumo-Phthisiologie	
Electro-Radiologie	N . . .	Psychiatrie	
Embryologie	TUEHMANN-DUPLESSIS (H.)	Psychiatrie infantile	
Hématologie	N . . . N . . .	Rhumatologie	
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. N . . . N . . .	Stomatologie	
Hydrologie	CORNET (A.)	Thérapeutique	
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. DEPARIS (M.), pr. s. ch.	Urologie	
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)		
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)		
Neurologie	LHERMITTE (F.) GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)		
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DESIGNES (P.) JUDET (R.) AUBRY (M.) MADURO (R.)		
Ophtalmologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)		
Orthopédie	RUDLER (J.) Pr. s. ch. (dét.) ABOULKER (P.)		
Oto-rhino-laryngologie			
Parasitologie			
Pathologie chirurgicale			

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LÉGER (L.) PADOVANI (P.) ROUX (M.)	Clinique neurologique	DE SÈZE (S.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert) KOURILSKY (R.)	Clinique obstétricale	MAYER (M.)
Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)	Clinique ophtalmologique . . .	OFFRET (G.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)	Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)		
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)		

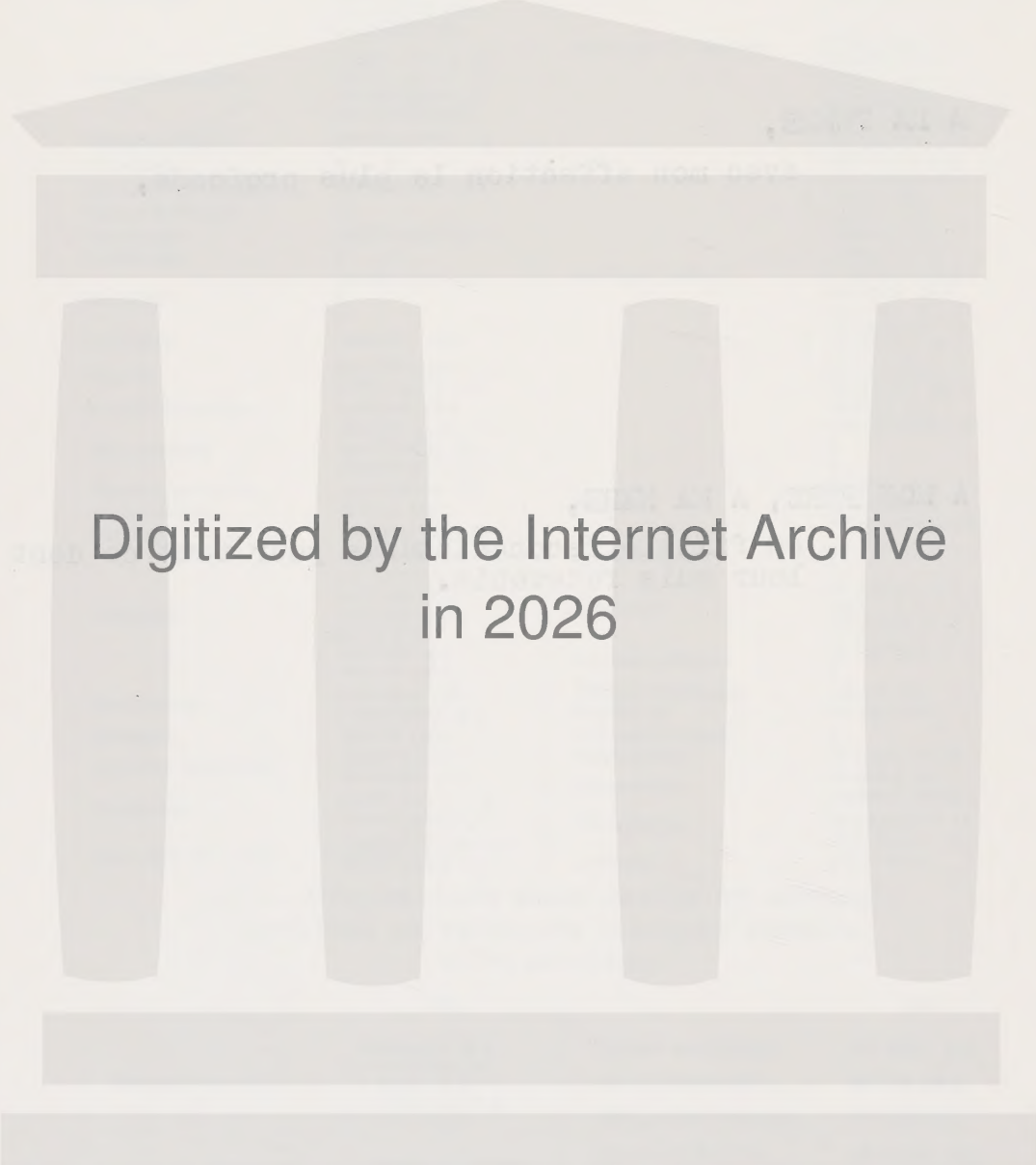
Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME,

avec mon affection la plus profonde,

A MON PERE, A MA MERE,

en filiale reconnaissance pour tout ce dont je
leur suis redevable.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556003_0002

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCIEN DE GENNES

Pour le grand honneur qu'il nous a fait
en acceptant la présidence de cette
thèse.

Très respectueux hommage .

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN SENEQUE

Pour les précieux enseignements qu'il
nous a prodigués.

Avec l'expression de mes sentiments
reconnaissants et très respectueux.

A Monsieur le Docteur MOREL-FATIO
Chirurgien des Hôpitaux de Paris,

A Monsieur le Professeur Agrégé CHATELIN,
Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

A Monsieur le Docteur HUGUENARD,
Anesthésiologiste des Hôpitaux de Paris.

Pour la délicate bienveillance qu'ils
nous ont témoigné,

qu'ils veuillent bien trouver ici
l'expression de notre très vive reconnaissance,
de notre déférente gratitude,
de notre respectueux et profond attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur C. LIAN

Monsieur le Professeur M. FEVRE

Monsieur le Professeur M. MOUQUIN

Monsieur le Professeur J. DECOURT

Monsieur le Professeur M. LELONG

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Monsieur le Professeur MOLLARET

Externat :

Monsieur le Professeur SENEQUE

Monsieur le Professeur ROUX

Monsieur le Professeur BOULIN (in memorian)

Monsieur le Docteur P. UHRY

Monsieur le Docteur LOISEAU

Monsieur le Professeur GRASSET

P L A N =====

DEFINITION DE LA GOUTTE

APERCU HISTORIQUE

I - LES THEORIES ACTUELLES SUR LA PATHOGENIE DE LA GOUTTE

II - THEORIE BASEE SUR L'INSUFFISANCE DE DESTRUCTION DE
L'ACIDE URIQUE.

III - THEORIES BASEES SUR L'EXISTENCE D'UN OBSTACLE A
L'ELIMINATION DE L'ACIDE URIQUE

IV - THEORIES BASEES SUR L'AUGMENTATION DE LA FORMATION
D'ACIDE URIQUE

V - THEORIE BASEE SUR L'EXAGERATION DE LA SYNTHÈSE
DE L'ACIDE URIQUE

VI - THEORIES DES FACTEURS DECLENCHANT LA CRISE DE
GOUTTE AIGUE

VII - THEORIE ALLERGIQUE

VIII- THEORIE NEURO-VEGETATIVE

IX - THEORIE HORMONALE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

DEFINITION DE LA GOUTTE

=====

La goutte est une affection diathésique souvent héréditaire, liée à des troubles métaboliques complexes portant plus spécialement sur les nucléoprotides.

Elle est caractérisée par des crises fluxionnaires aiguës, d'allure allergique, siégeant de préférence aux extrémités, et en particulier au gros orteil.

Disparaissant d'abord sans laisser de traces, ces crises peuvent déterminer des lésions articulaires et osseuses avec précipitations uratiques et formation de tophi..

P.L. VIOLLE - E.M.C.- Septembre 1957

APERCU HISTORIQUE

=====

Si l'on en juge par les annales de l'Histoire, par les descriptions de SYDENHAM, par l'importance enfin qui lui est donnée dans les vieux traités, la Goutte ne serait plus actuellement ce qu'elle fut dans les temps passés: ni par sa fréquence, ni par les troubles articulaires ou viscéraux qu'elle entraîne, ni par son évolution.

Il n'en reste pas moins que les manifestations inflammatoires aiguës qui surviennent chez des hommes de trente à quarante ans, énergiques, généralement plein d'entrain et de résistance, ne verraient pas leur intensité dépassée par celle des crises d'autant si les thérapeutiques modernes n'intervenaient pas plus énergiquement qu'il y a bien des siècles pour en abréger l'évolution.

La Goutte, appelée Podagre par les anciens auteurs, est en effet une des maladies les plus anciennement connues.

Trois hommes marquent les étapes de son histoire : HIPPOCRATE, SYDENHAM, GARROD.

- HIPPOCRATE lui consacre trois aphorismes célèbres:

" Les garçons n'ont jamais la podagre avant la puberté.

Les eunuques ne deviennent ni goutteux, ni chauves.

Les femmes ne sont sujettes à la podagre qu'après la ménopause ".

Trois aphorismes strictement enfermés dans les relations de la podagre avec les fonctions génitales.

ARETEE de CAPPADOCE, GALIEN, PSYCHISTE qui découvre au cinquième siècle la vertu thérapeutique du colchique sur la maladie, ne font qu'additionner des constatations empiriques.

- SYDENHAM publie en 1683 la première description clinique magistrale de la maladie : "De Podagre et Hydrope".

En 1776, un siècle après, un chimiste suédois, SCHEELE, découvrait l'acide urique, ouvrant ainsi la porte aux recherches futures.

Vingt et un ans plus tard, en 1797, WOLLASTON met en évidence la présence d'urates de soude dans les tophi goutteux.

Notons au passage l'hypothèse hardie pour son temps d'un auteur anglais, William CULLEN, qui, en 1784, proclamait que la crise de goutte aiguë était la conséquence d'une perturbation nerveuse générale.

- 1848 voit la maladie entrer dans le domaine scientifique : GARROD montre cette année-là, que le sang des goutteux contient de l'acide urique en forte quantité, "cause nécessaire et suffisante des accès de podagre".

Dès lors, toutes les hypothèses pathogéniques tiennent compte de l'hyperuricémie .

BOUCHARD rapporte cette hyperuricémie à un ralentissement de la nutrition.

FISCHER expose que, d'après les résultats de ses recherches, l'acide urique est le terme ultime du métabolisme des nucléoprotides et ne saurait donc résulter de combustions incomplètes.

DYCE DUCKWORTH estime, en 1880, que la goutte est le résultat d'influences à la fois nerveuses et humorales.

Mais ce sont surtout les progrès constants de la biochimie depuis le début du siècle qui ont permis de mieux pénétrer le mécanisme de l'uricogénèse: en 1949, BENEDICT par l'emploi d'isotopes et l'étude des clearances gloménulaires et tubulaires au niveau des reins obtint des précisions de toute première importance sur le comportement de l'acide urique chez les goutteux, précisions qui donnèrent une impulsion nouvelle aux tentatives d'explication de la pathogénie de la goutte.

- I -

LES THEORIES ACTUELLES SUR LA

=====

PATHOGENIE DE LA GOUTTE

=====

" Erreur de l'un, réussite de l'autre, ne t'inquiète
" point de ces divisions. Il n'est de fertile que la
" grande collaboration de l'un à travers l'autre.
"
" Le geste manqué sert le geste qui réussit. Et le
" geste qui réussit montre le but qu'ils poursuivaient
" ensemble à celui-là qui a manqué le sien. Celui qui
" trouve le dieu le trouve pour tous . "

A. de SAINT EXUPERY "Citadelle".

INTRODUCTION ET RAPPEL PHYSIO-PATHOLOGIQUE :

La grande majorité des auteurs contemporains que nous avons consultés est bien en accord pour admettre qu'il n'existe pas de goutte sans trouble du métabolisme des purines et que la réciproque n'est pas vraie.

- Ce trouble métabolique s'affirme de façon particulière-
ment éclatante lorsqu'apparaissent enfin, chez un
goutteux, des tophi. (D'après SCUDAMORE, le mot to-
phus, dérivé de l'hébreu, signifie: concrétion). Ces
petites masses blanchâtres, brillantes, qui soulèvent
légèrement une peau amincie, sont constituées d'une
bouillie crayeuse que l'on peut extraire facilement
et qui se compose essentiellement d'urates de soude:
on n'y trouve guère d'autres matières organiques.

- o L'hyperuraturie est bien aussi une preuve du trouble métabolique qui va nous occuper, mais elle n'est pas constante du fait qu'après une longue évolution, un certain degré d'imperméabilité rénale peut se superposer à la maladie.

Il est par contre facile de mettre l'hyperuraturie en évidence chez un malade jeune, avant même l'apparition de crises inflammatoires, à l'occasion, par exemple, d'une crise de coliques néphrétiques.

- o Mais c'est l'Hyperuricémie qui affirmera le trouble du métabolisme des purines: l'hyperuricémie, qui est en effet le signe majeur de l'affection.

Du jour où GARROD, en 1848, mit en évidence la présence d'une forte quantité d'acide urique dans le sang des goutteux, toutes les théories qui furent émises sur la goutte durent tenir compte de cette hyperuricémie.

Si l'on n'accorde plus maintenant à l'acide urique le rôle principal dans la pathogénie de la goutte, la part qui lui revient se trouve précisée et particulièrement mise en vedette par l'importance de l'imprégnation uratique de l'organisme.

L'Hyperuricémie est quasi constante dans la goutte et il est possible de compter les cas comportant des preuves irréfutables de goutte sans hyperuricémie (l'efficacité de la colchicine ayant été utilisée comme test).

Il est possible, en effet, d'observer, de temps en temps, un taux d'acide urique normal chez un goutteux, mais il est exceptionnel que l'hyperuricémie n'apparaisse pas si les dosages sont répétés.

Il est évident que ceux-ci doivent être pratiqués à distance d'un traitement par les uricosuriques qui, très souvent, ramène l'uricémie à la normale.

Les quelques cas décrits de goutte sans hyperuricémie correspondent aussi, sans doute, à des fautes de dosage, la technique de FOLIN étant passible de reproches.

Cette méthode de dosage colorimétrique demande une technique parfaite: sérum clair, sans aucune trace d'hémolyse (les hématies contenant trois fois plus d'acide urique que le sérum)

Cette notion exclut aussi l'expédition du prélèvement sans que le sérum ait été séparé des hématies par centrifugation.

Le sujet doit être strictement à jeun, et ne doit avoir absorbé aucun médicament phénolique (gaïacol, créosote, résorcine..) ou de gentisate de sodium, qui perturbent la réaction colorimétrique, faussant ainsi le résultat du dosage: il est arrivé de constater des différences de plusieurs dizaines de milligrammes entre les résultats de deux examens pratiqués sur le même sang dans deux laboratoires différents.

C'est pourquoi nous accordons préférentiellement notre confiance aux techniques utilisant l'uricase et la mesure spectrophotométrique, qui sont beaucoup plus sûres.

L'Hyperuricémie persiste entre les crises; elle peut même être mise en évidence des années avant la première attaque bien souvent même, dès la puberté.

Pour clore enfin ce débat, nous dirons que, si bien des auteurs classiques ont nié la constance de l'hyperuricémie, des travaux récents, effectués à l'aide d'azote marqué, l'ont au contraire affirmée et prouvée, en montrant la constance de l'augmentation du pool miscible d'acide urique chez les goutteux par rapport à des sujets sains utilisés comme témoins.

Il paraît donc indispensable que nous exposions ici les caractères essentiels du comportement de l'acide urique dans l'organisme normal, afin de mettre en évidence l'importance de ses anomalies chez le goutteux et de mieux comprendre les processus qui ont donné naissance aux théories diverses sur la pathogénie de la goutte.

Chez l'homme normal, l'acide urique se trouve dans le sang sous forme d'un sel, l'urate acide de soude. Son taux, déterminé par la méthode de GRIGAULT est de 0,045 gramme par litre de sérum - 0,030 gramme par litre de sérum chez la femme - pour laquelle les chiffres sont plus faibles -

De toute manière ces taux sont loin du taux de saturation.

La précipitation de l'acide urique est fonction de sa concentration, du pH et de la température de la solution.

Comme ces facteurs restent remarquablement fixes dans le sang tous autres éléments restant par ailleurs normaux, les urates vont se trouver à 37° - pH 7,3 - dans les conditions les plus favorables pour ne pas précipiter. Il peut en être différemment au niveau des tissus, en particulier au niveau des tissus mésenchymateux, en des points localisés.

La répartition de l'acide urique dans l'organisme a été remarquablement précisée par l'utilisation des isotopes.

Les recherches de BENEDICT - FORSHAM - STETTEN - poursuivies inlassablement depuis près de dix ans et effectuées avec de l'azote isotopique marqué, N 15, ont montré que le pool miscible, d'acide urique, c'est à dire la quantité globale d'acide urique diffusible de l'organisme, en se mélangeant totalement et immédiatement avec l'acide urique isotopique injecté, permettait :

- d'évaluer la quantité globale d'acide urique en circulation soit, chez l'homme normal, 1200 milligrammes environ,

- de constater que ce pool miscible se maintient au même degré de concentration en tous les points de l'organisme s'il n'existe aucun trouble métabolique pouvant atteindre l'acide urique,

- les proportions relatives d'acide urique isotopique injecté et d'acide urique ordinaire restant les mêmes dans les urines et dans le pool, d'admettre l'existence d'un renouvellement constant de l'acide urique, le turn-over.

Ces mêmes recherches montrèrent que 50 à 70% de l'acide urique miscible sont remplacés quotidiennement, c'est à dire que chaque jour, 600 à 800 milligrammes d'acide urique quittent le pool pour être éliminés.

Chez les goutteux, le pool miscible est habituellement trois à quatre fois supérieur à celui du sujet normal. Il est d'ailleurs important de noter que le pool miscible comprend, non seulement l'acide urique en solution dans le plasma et les liquides interstitiels, mais encore la partie superficielle des tophi, qui sont ainsi susceptibles de participer au métabolisme de l'acide urique.

Quant au turn-over, il s'abaisse à des chiffres qui varient de 35 à 45% du pool.

Mais en valeur absolue, la quantité d'acide urique renouvelée chaque jour est considérable et peut dépasser de 1 à 2 grammes par vingt quatre heures, la quantité éliminée.

Cette accumulation d'acide urique dans l'organisme des gouteux pose le problème de la nature de leur maladie.

Quelle est donc l'origine de leur hyperuricémie ?

Trois groupes d'hypothèses se présentent spontanément à l'esprit pour expliquer l'accumulation d'acide urique dans l'organisme gouteux : l'acide urique pouvant être insuffisamment détruit, insuffisamment éliminé, produit en excès enfin.

- II -

THEORIE BASEE SUR L'INSUFFISANCE DE

=====

DESTRUCTION DE L'ACIDE URIQUE

=====

Il est difficile de penser que l'on puisse tirer argument, pour expliquer l'hyperuricémie du goutteux, de l'insuffisance d'une uricolylse qui reste encore à prouver chez l'homme normal.

En effet, si la majorité des animaux possède des systèmes enzymatiques plus riches que le nôtre; uricase transformant l'acide urique en allantoiné chez le cheval et l'escargot, allantoinase aboutissant à l'urée chez les téléostéens, uréase donnant de l'ammoniaque chez les crustacés, tous excrétaats plus solubles que l'acide urique, il n'a jamais été découvert chez l'homme d'uricase et le terme du catabolisme purinique est bien chez lui l'acide urique, constituant peu soluble et que le tube rénal réabsorbe malheureusement de façon puissante.

Il paraît donc impossible d'admettre que la goutte puisse relever d'une carence en uricase.

Cependant, dès 1924, FOLIN émettait l'opinion qu'une petite partie de l'acide urique se dégrade en allantoiné, que l'on retrouve dans les urines.

En 1947, COSTE, LAMOTTE et Mademoiselle TESSIER, évoluaient l'allantoinurie, chez l'homme normal, entre 20 et 70 milligrammes par jour et ces auteurs pensaient qu'elle était même un peu plus forte chez les goutteux.

Mais il n'était pas impossible non plus que l'allantoiné soit catabolisé, jusqu'au stade urée, comme dans d'autres espèces animales.

En 1953, WYNGAARDEN et STETTEN, injectant à l'homme, par voie intra-veineuse, de l'acide urique marqué par N 15 retrouvaient dans les urines 75% de l'azote marqué sous forme d'acide urique, 18% sous forme d'urée et d'ammoniaque, 6% enfin dans les selles.

Il existe donc normalement chez l'homme une uricolyse dont l'origine demeure encore mystérieuse : les hypothèses avancées par GRIFFITHS-BIEN et ZUCKER font appel à la cytochrome-oxydase ou à la verdoperoxydase leucocytaire, tous enzymes des éléments de la série myéloïde.

D'ailleurs la comparaison du chiffre de la quantité d'acide urique endogène synthétisée en vingt quatre heures, qu'il est aujourd'hui possible de calculer (BENEDICT-FORSHAM-STETTEN), avec le chiffre de l'élimination urinaire journalière montre qu'une quantité d'acide urique allant de 100 à 200 milligrammes a été catabolisée en vingt quatre heures.

Plusieurs auteurs ont confirmé ces résultats.

Mais s'il disparaît ainsi chaque jour d'un individu normal 200 milligrammes d'urates, il n'est pas prouvé que cette fonction soit déficiente chez les goutteux.

De toute façon, la différence entre la quantité de purines synthétisées et la quantité éliminées est habituellement bien supérieure chez les goutteux à ces quelques centaines de milligrammes.

Il faut aussi remarquer que, dans la plupart des cas, il n'est pas tenu compte de l'excrétion biliaire, donc intestinale de l'acide urique. Or cette voie d'élimination est loin d'être négligeable puisque LUCK l'estime aux alentours de 30 à 50 milligrammes chez l'homme normal.

Ces imprécisions, et le fait que nombre de recherches étant effectuées sur l'animal sont difficilement superposables au plan humain, font que l'on ne saurait accorder qu'une importance toute relative à l'insuffisance du catabolisme de l'acide urique dans une tentative d'explication du mécanisme de l'hyperuricémie goutteuse.

- III -

THEORIES BASEES SUR L'EXISTENCE D'UN OBSTACLE A

=====

L'ELIMINATION DE L'ACIDE URIQUE

=====

Deux explications de très inégale importance sont ici en présence :

- la théorie tissulaire et
- la théorie rénale.

THEORIE TISSULAIRE :

L'un des aspects de l'hypothèse rétentionnelle nous est donné par la théorie tissulaire, soutenue en particulier par GUDZENT.

Selon cet auteur, les tissus des goutteux auraient une affinité spéciale pour l'acide urique ce qu'il traduit en écrivant que :

"l'urato-histéchie serait augmentée"

Il ne paraît pas possible de retenir cette hypothèse qui n'explique pas l'hyperuricémie, ni l'hyperuraturie; bien plus, elle impliquerait que l'uricémie et l'uraturie soient basses chez le goutteux.

THEORIE RENALE :

L'élimination de l'acide urique provenant du catabolisme nucléo-protéique se fait presque exclusivement par les reins et certains considèrent, depuis GARROD, que la goutte peut être la conséquence d'une imperméabilité rénale.

Pour COOMBS, en 1940, comme pour TALBOTT en 1945, l'hyperuricémie aurait pour cause indispensable une insuffisance rénale.

Cette hypothèse a cependant contre elle des arguments puissants: l'insuffisance rénale ne survient que tard chez les goutteux et les crises articulaires comme les précipitations uratiques précèdent habituellement la défaillance rénale de plusieurs décades.

D'autre part, dans la grande majorité des cas d'insuffisance rénale avec imperméabilité à l'urée, et à de nombreuses molécules azotées, l'hyperuricémie reste discrète ou tout au moins, si elle s'élève, ne s'accompagne pas des manifestations habituelles de la goutte.

Chez de nombreux sujets atteints de goutte, les méthodes d'explorations rénales, même les plus fines, montrent une parfaite intégrité des reins.

Le meilleur argument étant peut être l'existence habituelle, chez le goutteux jeune, d'hyperuraturie et non d'hypouraturie, ce qui devrait être si la goutte était la conséquence d'un barrage rénal.

Ces faits ont encore été démontrés tout récemment dans le service du Professeur COSTE:

Deux sujets témoins et cinq sujets goutteux sans atteinte rénale décelable, recevant un régime alimentaire quotidien évalué à 2.200 calories, dont 82 grammes de protéines apuriniques, ont éliminé par les urines les quantités d'urates suivantes :

- moyenne de dix huit dosages chez les deux témoins: 518 milligrammes par vingt quatre heures,
- moyenne de soixante neuf dosages chez les cinq goutteux : 625 milligrammes par vingt quatre heures.

Il faut pourtant reconnaître qu'il survient parfois, au cours de l'évolution de la goutte, une atteinte rénale susceptible d'aggraver la maladie et de favoriser l'encombrement uratique.

Elle peut aussi parfois révéler la maladie.

Pour les auteurs anglo-saxons et scandinaves, la maladie goutteuse serait responsable de l'altération rénale.

TALBOTT écrivait encore récemment :

" Tout concorde à faire penser que les lésions rénales sont secondaires à la maladie métabolique, c'est à dire à l'excès de formation et d'excrétion d'acide urique, ainsi qu'aux précipitations cristallines intra-tubulaires qui entraînent des lésions des tubes contournés et une réaction ultérieure du tissu conjonctif et des glomérules."

Les auteurs français, cependant, ne partagent pas cette opinion

ABRAMI et LICHTWITZ ont rassemblé des arguments valables permettant de considérer la néphrite chronique des gouteux comme une maladie associée dont la genèse n'est due ni à la goutte, ni à l'hyperuricémie, ni aux précipitations intra-rénales d'acide urique.

De toute façon, l'apparition des troubles rénaux après une plus ou moins longue évolution de la maladie, ne saurait, en aucun cas, expliquer la formation de l'hyperuricémie.

Pour d'autres auteurs, il aurait fallu différencier l'acide urique ultra-filtrable de l'acide urique fixé aux protéines plasmatiques, non ultrafiltrable et ne pouvant de ce fait, franchir la barrière glomérulaire; mais en 1957, GUTMAN, YU et BALLABIO ont bien montré que l'acide urique se présente au glomérule rénal sous une forme non combinée identique chez le gouteux et chez l'homme normal, et que la filtration des urates par le glomérule n'est réduite qu'après de longues années d'évolution.

Il existe cependant toujours des partisans de la théorie rénale, mais le problème commence seulement à être circonscrit.

Actuellement, certains auteurs pensent que l'anomalie résulte d'une augmentation de la réabsorption tubulaire des urates dont la moyenne chez le gouteux est de 95% contre 91% chez le sujet normal (Travaux de BALLABIO).

Il semble bien qu'il existe là une source intéressante d'explication que des études actuellement en cours permettront sans doute de mieux situer dans l'avenir: mais pour l'instant l'accord n'est pas réalisé entre ceux, qui, comme GUTMAN et YU, pensent qu'il n'existe aucune anomalie significative de la filtration, de la réabsorption, ni de la sécrétion tubulaire de l'acide urique chez les goutteux et certains auteurs, français pour la plupart, dont SERANE, qui constatent chez la majorité des goutteux examinés une insuffisance d'élimination urinaire de l'acide urique, insuffisance élective qui mettrait en valeur le facteur rénal de l'hyperuricémie goutteuse, le trouble fonctionnel particulier de la réabsorption tubulaire.

La discordance qui existe entre les deux groupes de résultats et d'opinions, vient de ce que les clearances des auteurs américains ont été calculées avec des diurèses fortes, dépassant trois centimètres cubes par minute, tandis que les travaux français ont été exécutés au moyen de débits urinaires de l'ordre de un à deux centimètres cubes par minute.

Or, les travaux de MUGLER ont nettement montré que la polyurie augmente fortement la clearance de l'acide urique; inversement l'oligurie la diminue.

Pour quelques autres enfin, le taux de la réabsorption tubulaire des urates serait sous la dépendance d'hormones stéroïdes androgènes: nous verrons plus loin qu'il n'en est rien.

Il est probable que dans les années à venir le rôle du rein dans l'hyperuricémie va se trouver confirmé et précisé.

Il n'apparaît pourtant pas qu'il doive jouer un rôle prépondérant dans la maladie: l'inondation uratique de l'organisme semble plutôt relever d'un excès d'uricogénèse trouble principal, que l'accroissement de la réabsorption tubulaire des urates ne fait qu'augmenter.

- IV -

THEORIES BASEES SUR L'AUGMENTATION DE LA

=====

FORMATION D'ACIDE URIQUE

=====

L'acide urique est le terme ultime de la dégradation, dans l'organisme normal, des nucléoprotéines par les sucs digestifs et divers organes.

Les nucléoprotéines sont des corps complexes formées par l'association d'une protéine à l'acide nucléique. Ce dernier étant lui-même composé d'une molécule d'acide phosphorique, d'un sucre, et de bases puriques ou pyrimidiques.

Les bases pyrimidiques aboutissent à l'urée: seules les bases puriques donnent naissance à l'acide urique.

Ici encore deux théories de valeur inégale sont en présence: les théories alimentaire et de l'exagération de la synthèse endogène de l'acide urique.

THEORIE ALIMENTAIRE :

C'est la plus classique de toutes les théories pathogéniques de la goutte.

L'origine exogène de l'acide urique n'est pas à démontrer: on sait qu'une grande partie des purines alimentaires s'élimine sous forme d'acide urique.

Toutefois, l'excès habituel d'aliments riches en nucléoprotéides ne suffit pas à expliquer l'hyperuricémie goutteuse.

En effet, si l'excès alimentaire qui déclenche une crise peut aggraver l'encombrement uratique, les crises ne suivent pas toujours l'ingestion des purines.

Des travaux de FOLIN, HAIG, Marcel LABBE et PIETTRE, mirent bien en évidence que l'excrétion d'acide urique pouvait être augmentée par l'ingestion d'aliments apuriniques alors que l'apport en purines restait inchangé. Un verre de vin de Bourgogne peut être responsable d'une crise sans aggraver pour autant l'encombrement uratique.

Pour LOCKIE et HUBBARD, le plus sûr moyen de déclencher un accès de goutte est l'ingestion d'aliments gras.

Il faut rajeunir la théorie alimentaire de la goutte et ne plus la considérer de façon aussi simple.

L'alimentation peut déclencher une crise si le repas comporte des aliments mal tolérés qui seront souvent loin d'être urico-gènes, tout comme elle aggravera l'encombrement uratique s'ils sont riches en purines.

Mais l'erreur de régime ne paraît pas capable d'expliquer la constance de l'hyperuricémie. L'acide urique apparaît alors comme étant susceptible d'avoir une origine exogène extra-purinique.

En effet, toute ingestion protidique peut être responsable de l'encombrement uratique, les purines pouvant être synthétisées à partir des acides aminés les plus communs et des molécules les plus simples : c'est ce que nous allons essayer de démontrer dans la théorie suivante.

- V -

THEORIE BASEE SUR L'EXAGERATION DE LA SYNTHÈSE ENDOGÈNE

DE L'ACIDE URIQUE

La synthèse endogène de l'acide urique vient d'être précisée à la suite de travaux très récents: l'acide urique provient en majeure partie des holoprotides.

S'il était classique d'admettre l'existence de cloisons étanches entre le métabolisme holoprotidique et le métabolisme purinique, nous savons qu'il n'en est rien, à la suite des expériences maintenant classiques de TERROINE et de Mademoiselle MOUROT, qui concluent de leurs recherches à la formation de composés puriques, aux dépens des matières protéiques simples, dans le cadre du métabolisme azoté endogène.

Il fut aussi constaté que des animaux maintenus au jeûne complet contiennent plus de nucléoprotides que des témoins sacrifiés avant le jeûne. Des broyats d'organes transforment certains acides aminés en purines.

Mais ce furent les recherches réalisées à l'aide d'isotopes qui apportèrent d'importantes précisions sur le mode de synthèse du noyau purinique à partir de corps chimiquement simples: en 1947, SCHEMIN et RITTENBERG retrouvaient dans les purines tissulaires ou urinaires le carbone ou l'azote isotopique, administrés à des pigeons sous forme de carbonate ou de glycocolle.

De leurs expériences, HOPKINS, AKROYD, LEWIS, DANN et DOISY concluait à la formation d'acide urique à partir de nombreux acides aminés.

Mais BARNES et SCHOENHEIMER d'une part, de TESSAN et RITTENBERG de l'autre, affirmaient, après des recherches effectuées sur l'animal par ingestion de différents acides aminés marqués, qu'aucun acide aminé exogène n'intervient vraiment dans la synthèse des purines si ce n'est le glycocolle.

GUTMAN et STETTEN, administrant à l'homme, par voie orale ou parentérale, du glycocolle marqué par l'azote isotope N 15, aboutissaient à l'excrétion d'acide urique marqué. Il leur fut même possible de démontrer que cette incorporation de glycocolle dans le cycle purique s'opère de façon anormalement importante chez le goutteux par rapport à des sujets témoins.

(voir tableau n° 1)

BENEDICT en 1949, BISHOP en 1951, réalisaient un autre type d'expériences, qui permettait, par injection d'urates marqués, de mesurer la quantité d'urates mobilisables de l'organisme, appelée le pool-miscible par les auteurs anglo-saxons, et le turn-over, c'est à dire la vitesse de renouvellement de l'acide urique de l'organisme, la rapidité de sa synthèse en un mot.

Mesuré par la méthode de dilution, ce pool miscible des urates est normalement compris entre 1 et 2 grammes, dissous dans le plasma et les liquides extra-cellulaires. Il est très augmenté chez le goutteux et l'on cite habituellement les chiffres de 8 à 10 grammes - parfois même un taux voisin de 30 grammes a pu être retrouvé.

Le pool miscible correspond alors à l'acide urique du plasma et des liquides interstitiels mais aussi à la périphérie des tophi, puisqu'on retrouve de l'acide urique marqué dans cette région.

Le turn-over des urates est normalement de 50 à 70% du pool miscible par vingt quatre heures, c'est à dire qu'il se renouvelle quotidiennement 700 à 800 milligrammes d'acide urique, chez l'homme normal. Cette quantité est supérieure de 100 à 200 milligrammes à l'uraturie et nous ignorons, nous l'avons vu précédemment, le destin des urates non éliminés.

Le turn over est plus bas chez le goutteux, 35 à 52% seulement du pool miscible sont renouvelés chaque jour, mais comme celui-ci est plus important la quantité d'urates renouvelés quotidiennement est nettement supérieure à la normale. Elle est souvent voisine de 2 à 3 grammes, mais quelques observations rapportent que la différence entre la quantité synthétisée et l'uraturie peut atteindre 8 grammes.

% de N 15 administré sous
forme de glycolle et
excrété sous forme d'acide
urique.

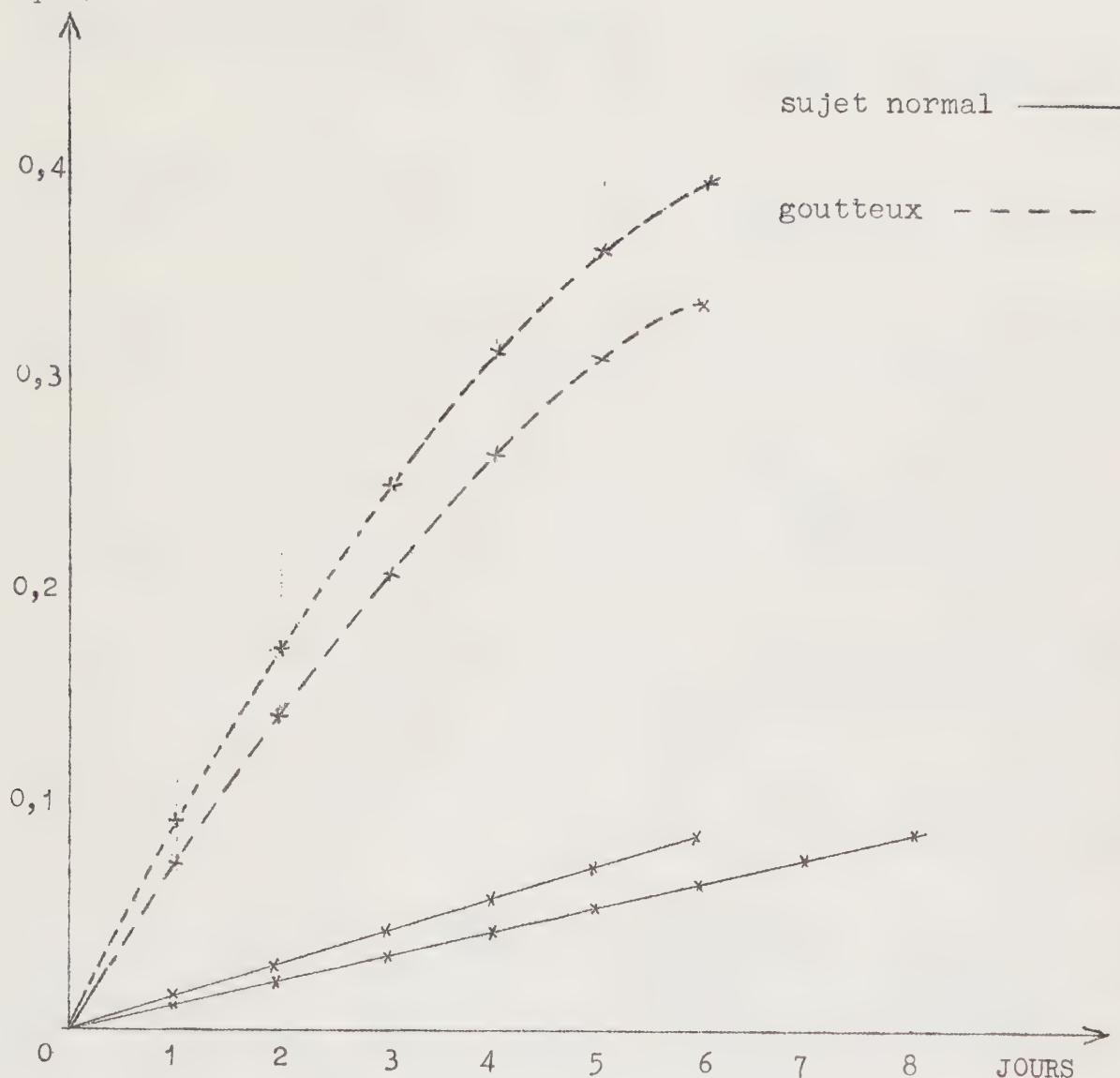


TABLEAU N° I: Importance de l'incorporation d'azote N 15 dans le cycle purique après administration de glycolle marqué chez le sujet normal et chez le goutteux.

Nous commençons à bien connaître les processus qui, partant de molécules carbonées et azotées simples, conduisent au cycle purique.

Deux composés peuvent être considérés comme précurseur ou comme intermédiaire dans la synthèse : ce sont le glyocolle, précurseur, et la 4-amino-5-imidazol-carboxamide, intermédiaire.

Quand on administre à un sujet normal du glyocolle marqué par N 15, on retrouve l'azote isotopique pendant plusieurs jours dans les purines urinaires et en particulier dans les urates.

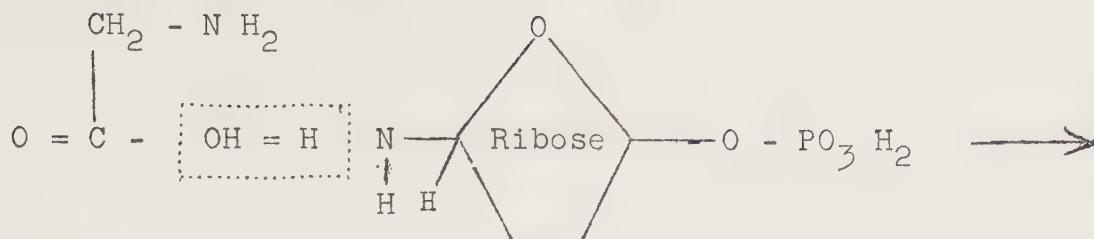
BENEDICT et ses Collaborateurs ont montré que chez le goutteux l'incorporation de l'azote N 15 était triple ou quadruple de la normale : il existait cependant des exceptions avec taux normal de transformation.

L'emploi de glyocolle marqué avec le carbone isotope C 14 a permis des expériences plus précises et prouvé que l'exagération de la transformation du glyocolle en acide urique est bien un stigmate essentiel et constant de la maladie: le glyocolle semble servir d'épine dorsale au cycle purinique.

Quand on donne à un sujet de la 4-amino-5-imidazol-carboxamide marquée par du carbone C 13, on en retrouve dans les urines avec une quantité notable d'acide urique marqué: 20% du carbone marqué administré sont ainsi retrouvés.

Nous allons donc résumer les étapes qui partant du glyocolle aboutissent à l'acide urique en passant par la 4-amino-5-imidazol-carboxamide.

En présence d'acide adénosine triphosphorique, utilisé comme donneur d'énergie, le glyocolle réagit avec la 5-phospho-ribosyl-1-amine pour donner la 5-phospho-ribosyl-1-glycine-amide- comme l'ont montré GOLDWAIT, GREENBERG et PEABODY en 1955. (La 5-phospho-ribosyl-1-amine provient d'une réaction entre un dérivé phosphoré du ribose, le 5-phospho-ribosyl-1-pyrophosphate avec une molécule de glutamine).

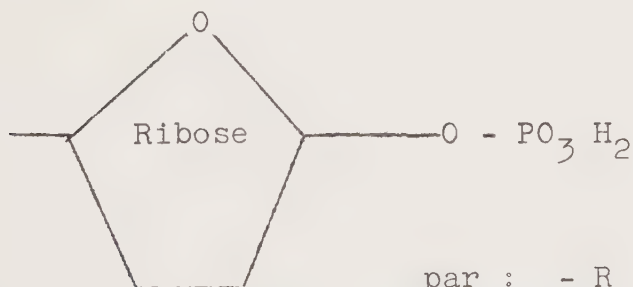


Glycocolle + 5-Phospho. - ribosyl - 1 - amine $\longrightarrow$



5 - Phospho. - ribosyl - 1 glycine amide.

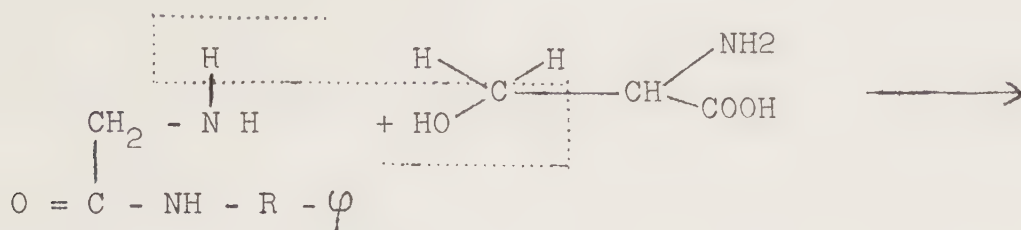
Pour des raisons de simplification typographique, nous remplacerons dorénavant le radical



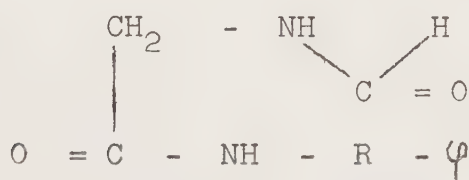
par : - R - φ

R = Ribose et φ = dérivé phosphoré

Un groupement formyl provenant de la sérine se fixe sur le groupement aminé de la 5-Phospho - ribosyl - 1 - glycine amide pour donner un dérivé de la formyl- glycine - amide.

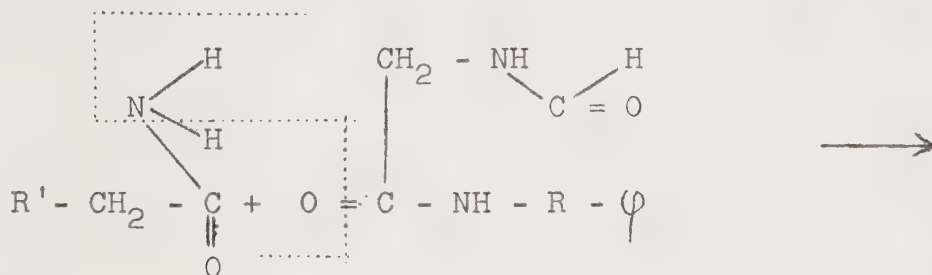


5 - Phospho - ribosyl - 1 - glycine - amide + Sérine $\longrightarrow$

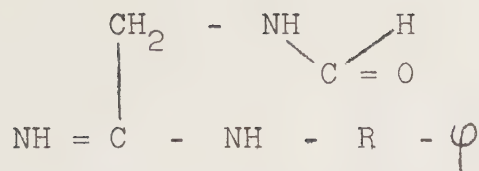


Dérivé de la formyl - glycine - amide.

LEVENBERG et MELNICK montrent, en 1956, qu'une molécule de glutamine fournit un groupement aminé au corps précédant: on passe ainsi d'un dérivé de la formyl-glycine-amide à un dérivé de la formyl-glycyl-amidine.

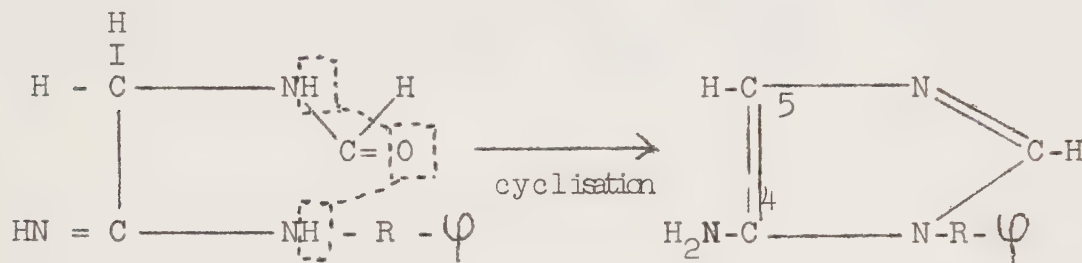


Glutamine + dérivé de la formyl-glycine-amide. $\longrightarrow$



Dérivé de la formyl - glycyl-amidine.

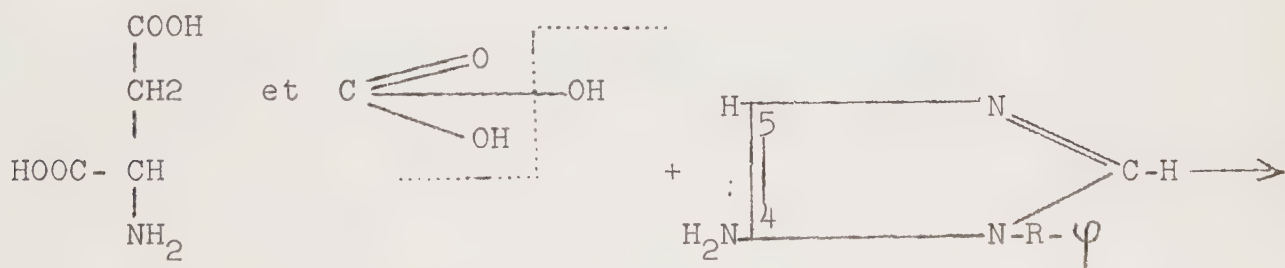
Toujours grâce à l'intervention d'une molécule d'acide adénosine triphosphorique, génératrice d'énergie, une cyclisation se fait entre deux groupements voisins aboutissant à un cycle imidazoli-que, formé à partir du glycolle, comportant un groupe aminé en 4, le 4-amino-imidazol-ribotide.



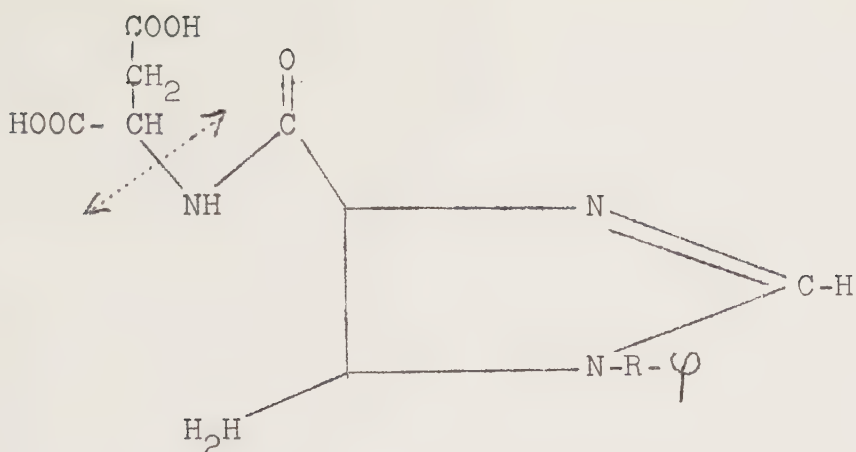
Dérivé de la formyl-glycyl-amidine

4-amino-imidazol-ribotide

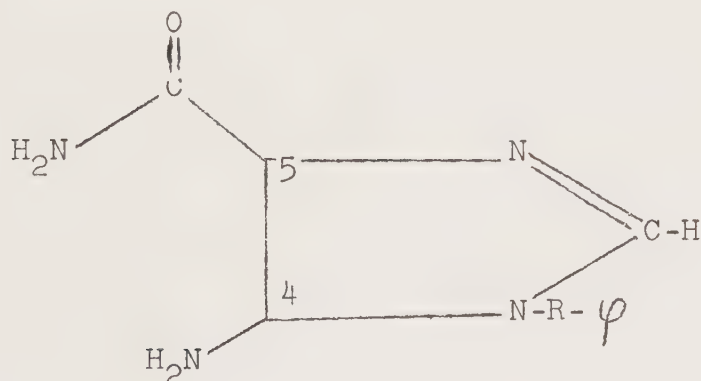
Un carbone provenant des bicarbonates et une molécule d'acide aspartique se fixent d'abord sur le carbone 5 du cycle imidazoli-que, simultanément, l'acide adénosine triphosphorique fournis-sant l'énergie nécessaire.



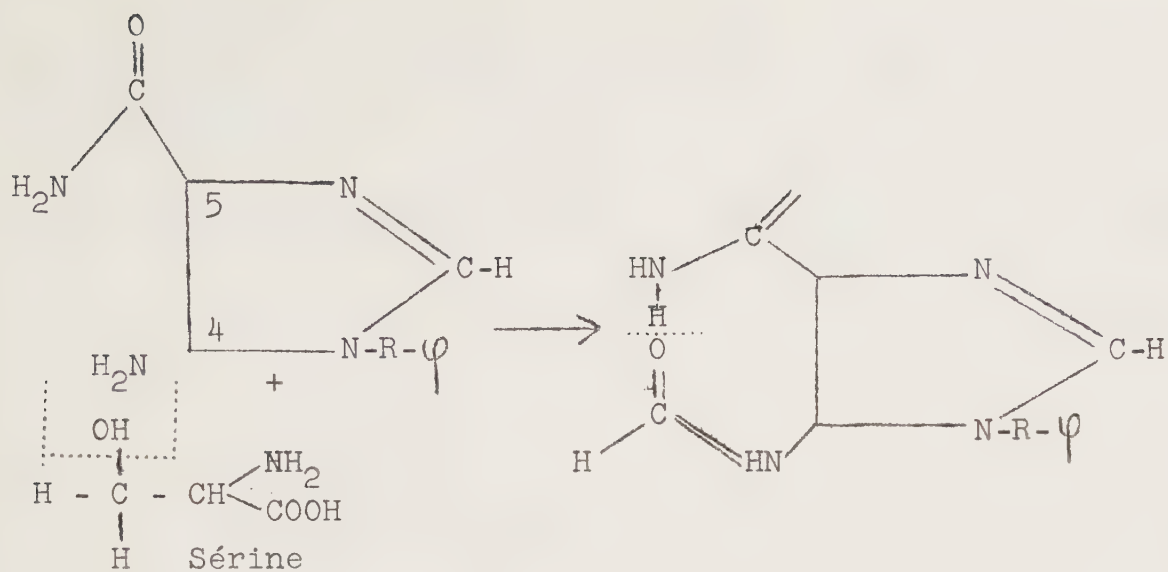
Acide aspartique et Carbonates + 4-amino-imidazol-ribotide. $\longrightarrow$



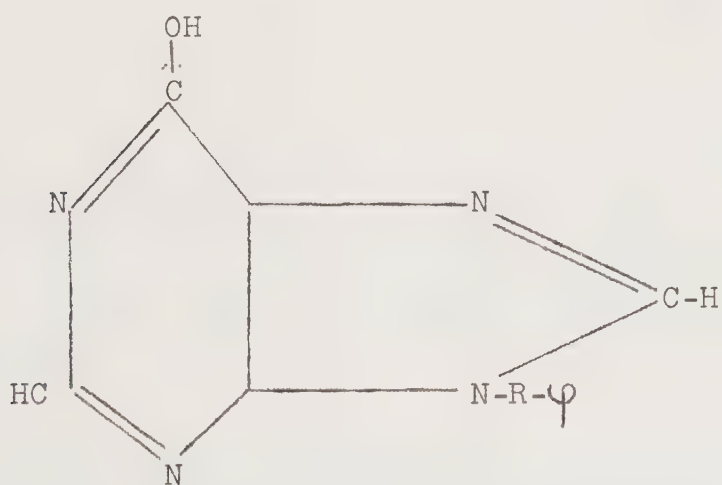
La capsule aspartique se scinde avec élimination d'un radical oxalo-acétique, un radical amine restant fixé sur le noyau qui possède dès lors deux groupements aminés voisins.



Sur le groupement aminé fixé en 4 se fait une formylation à partir de la sérine grâce à l'intervention des dérivés foliques qui interviennent comme catalyseurs.



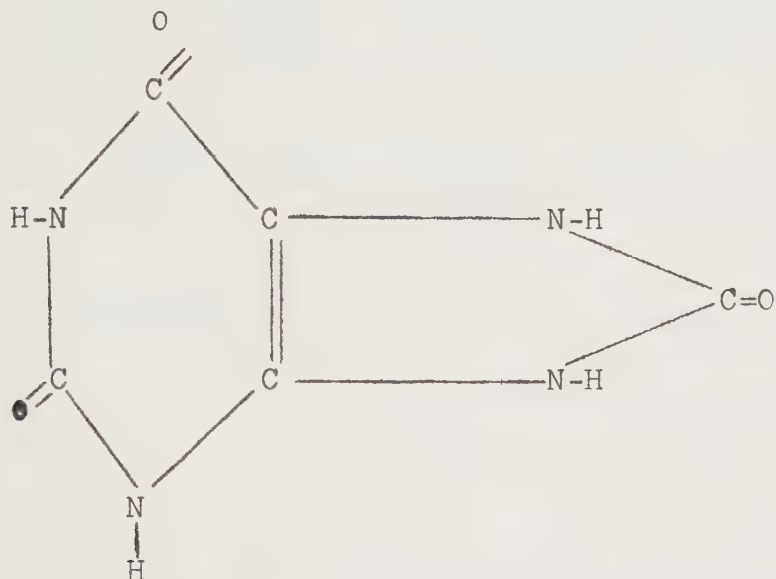
Une élimination d'eau aboutit à la formation d'un ribotide de l'hypoxanthine, l'acide inosique, par fermeture du cycle.



Acide Inosique

L'acide isonique en perdant sa fraction $-R-\varphi$ libère une molécule d'acide phosphorique qui servira à régénérer une molécule d'acide adénosine triphosphorique et il devient aussi de l'hypoxanthine.

Par deux oxydations successives ce corps se transformera en acide urique après être passé par le stade xanthine intermédiaire.



Acide urique

Le cycle purique se trouve donc formé de pièces disparates provenant de radicaux et de molécules très simples. Il comporte des éléments plastiques : glycocolle - sérine - carbonates; des donneurs de radicaux: glutamine - acide aspartique; des éléments donneurs d'énergie: acide adénosine triphosphorique; des catalyseurs: dérivés foliques - dérivés de la biotine - qui sont tous très communs et qui interviennent dans bien des cycles métaboliques.

On ne peut cependant imaginer que le simple excès d'apport en acides aminés soit responsable de l'excès de synthèse purique et bien que l'on connaisse des maladies par carence d'enzymes, on a peu de renseignements concernant l'hyperfonctionnement de tels systèmes et c'est peut être un tel dérèglement qui est en jeu ?

La double cyclisation précédemment expliquée aboutit donc à l'acide inosique, qui est un ribotide d'hypoxanthine.

Le trouble siège-t-il avant le stade hypoxanthine ou parmi les processus qui conduisent de l'hypoxanthine à l'acide urique ?

L'hypoxanthine est en effet un intermédiaire important du cycle qui conduit du glycolle à l'acide urique.

Si l'on sépare les purines isolées des urines d'un sujet qui a reçu du glycolle marqué, on observe dans les quarante huit premières heures une élimination importante, mais fugace, d'hypoxanthine marquée par le carbone C 14.

Tout se passe comme s'il se formait d'abord de l'hypoxanthine qui se transformerait, dans un deuxième temps, en acide urique.

Teneur en C 14
des purines isolées de
l'urine d'un goutteux.

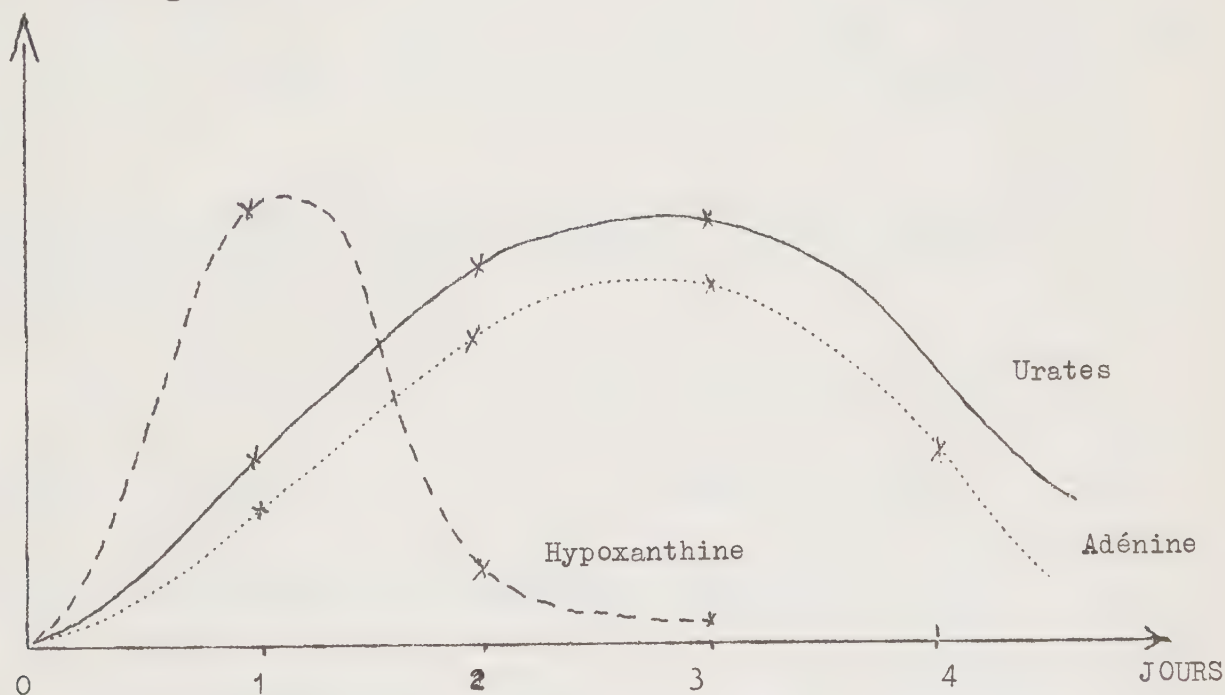


TABLEAU N° 2 : d'après WYNGAARDEN - 1955

Et nous savons que l'hypoxanthine peut être facilement transformée par la xanthine-déhydrase en xanthine puis par une nouvelle oxydation en acide urique.

On peut donc concevoir la goutte comme la conséquence d'une accélération pathologique d'un cycle métabolique court : glyco-colle - hypoxanthine - urates.

Mais l'acide inosique peut aussi donner naissance à l'adénine - à la guanine, ou plutôt, mais ce qui revient au même, à leurs ribotides, purines susceptibles de s'intégrer aux grosses molécules d'acides nucléiques.

Rien ne s'oppose non plus à ce qu'il y ait dans la goutte une anomalie de ce cycle long, qui partant toujours du glyco-colle, passant par l'hypoxanthine, puis par l'adénine, la guanine et les acides nucléiques aboutirait enfin aux urates en suivant le catabolisme normal des nucléoprotéines.

Certaines hyperuricémies apparaissent bien être la conséquence d'une anomalie de ce cycle long: en effet, YU et ses collaborateurs ont montré que l'apparition d'azote marqué, N 15, dans l'acide urique urinaire se fait à des moments différents chez les gouteux et chez les malades hyperuricémiques secondairement à une polyglobulie.

Dans ce dernier cas, l'élimination d'urates marqués est encore importante après une semaine, suggérant l'incorporation de l'azote marqué dans des molécules d'acide nucléique avant son apparition sous forme d'urates.

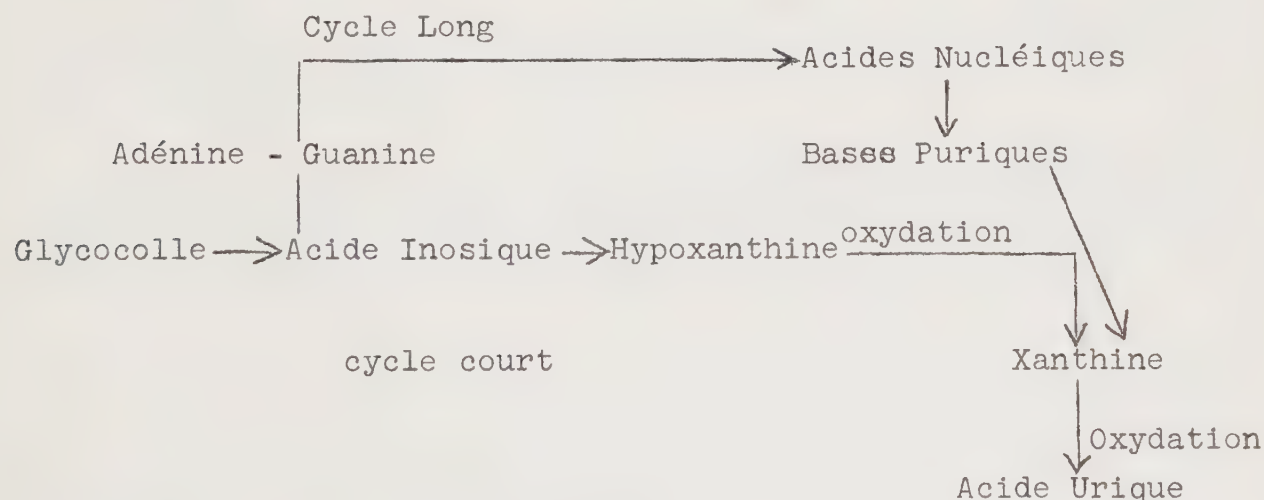


TABLEAU N° 3 : Les deux cycles de formation de l'acide urique.

En conclusion, nous pensons qu'actuellement l'anomalie caractéristique de la goutte et génératrice de l'hyperuricémie est un trouble des processus qui, partant d'acides aminés simples, du glyco-colle, aboutissent à l'acide urique en passant par le stade de l'hypoxanthine; il s'agit donc, en un mot d'un dysmétabolisme des purines, d'une dyspurinie.

ROLE DE L'HEREDITE :

Entrevu en particulier par WAN SU en 1700 et WILLIAM CULLEN en 1710, le rôle de l'hérédité dans la goutte a été précisé en 1949 par STECHER et SOLOMON qui montrèrent que la dyspurinie caractéristique de la goutte était une tare métabolique transmise héréditairement.

S'il n'est pas fréquent de trouver des gouteux dans la descendance immédiate d'un gouteux, il n'est pas exceptionnel d'y trouver des hyperuricémiques: 18% d'hyperuricémiques dans 44 familles de gouteux ont été retrouvés contre 3% dans les familles témoins.

Pour SMYTH, COTTERMAN et FREYBERG, le gène responsable serait un gène simple, autosomique, non lié au sexe et de caractère dominant. Le caractère dominant semble probable, bien que STECHER voit là un caractère récessif.

Insistons sur le fait que cette hérédité n'est pas l'hérédité de la goutte elle-même mais l'hérédité du trouble du métabolisme purinique. C'est une hérédité hyperuricémique, comme l'a bien démontré KEIN en 1956.

Selon cet auteur, 0,88% des sujets seraient atteints. Certains de ces hyperuricémiques familiaux souffrent de lithiase urique d'autres restent apparemment sains, d'autres enfin présentent les manifestations inflammatoires de la goutte.

ROLE DU SEXE :

Le sexe joue manifestement un rôle dans l'éclosion des accès de goutte et la sécrétion androgénique semble même nécessaire à leur production.

Nous savons en effet, depuis Hippocrate, que l'enfant, la femme en période d'activité génitale et l'eunuque ne souffrent pas de la maladie.

Des discussions se sont élevées à propos du taux d'excrétion des 17 cétostéroïdes chez les goutteux. Ce taux est habituellement normal, le plus souvent, même, abaissé pour PARLIER - LICHTWITZ et DELAVILLE.

C'est pourquoi, WOLFSON et ses collaborateurs admettent l'existence d'un androgène particulier, peu virilisant, non dosable par les méthodes usuelles de détection des 17-cétostéroïdes et qui serait responsable, chez l'homme et chez la femme ménopausée du développement de la maladie.

Cette hypothèse n'a toutefois pas été confirmée; mais il paraît vraisemblable que les androgènes interviennent dans les réactions transformant les holoprotides en purines, et non, comme certains l'ont écrit, en modifiant le taux de réabsorption tubulaire des urates.

Les hormones stéroïdes androgènes ont en effet un puissant pouvoir d'anabolisme protidique, bien connu maintenant, et utilisé dans les états de retard pondéral, chez les nourrissons, ou dans les cas de déficience physique, chez les adultes, déficience qui peut être due à l'âge ou à des agressions diverses.

Nous avons laissé une hypothèse au passage: l'acide urique peut en effet provenir des purines constitutionnelles, des nucléoprotides, qui sont le constituant essentiel de tout noyau cellulaire par une dégradation diastasique, comparable à celle qui s'effectue, dans l'intestin, par scission des tétranucléotides, puis séparation et oxydation des bases puriques.

Si ce processus peut être responsable de l'hyperuricémie des maladies aiguës, fébriles, des leucoses, de la maladie de Vaquez, de l'anémie de Biermer, des cancers et des traitements radiothérapeutiques ou curiothérapeutiques, ce ne peut être le cas de la goutte; cela supposerait en effet une destruction tissulaire excessive qui n'a jamais été observée dans la maladie.

En conclusion, il semble bien que le terrain goutteux soit lié à un dysmétabolisme de l'acide urique. Cette dyspurimie est héréditaire.

Les hormones stéroïdes androgènes auraient un pouvoir favorisant, expliquant la prédominance de la maladie chez l'homme. La synthèse des urates se fait à partir d'éléments chimiques très simples, d'acides aminés, dont le glyco-colle semble bien être le point de départ. Un cycle court et un cycle long concourent à cette synthèse.

Mais parmi ces dyspurimiques, les uns seront sains en apparence, d'autres feront des crises de lithiase urique, le plus souvent urinaire, moins fréquemment biliaire, d'autres enfin verront survenir chez eux les accidents inflammatoires de la maladie: pour quelle raison ?

Nous allons essayer de fournir une réponse à cette question dans les pages suivantes.

THEORIES DES FACTEURS DECLENCHANT LA
=====

CRISE DE GOUTTE AIGUE

=====

INTRODUCTION :

GARDNER écrivait:

" Je suis persuadé que, souvent la goutte est complètement développée chez un individu sans qu'il s'en aperçoive jamais par une manifestation locale".

Cette phrase exprime une vérité fondamentale. Il n'est pas douteux que la diathèse goutteuse se constitue très tôt, dès l'adolescence, avec tous ses signes biologiques, de nombreuses années avant qu'apparaissent les premiers symptômes articulaires. Il est même possible qu'ils n'apparaissent jamais.

La dyspurinie n'explique donc pas toute la maladie et notamment la survenue des crises inflammatoires aiguës.

Il n'existe aucune relation absolue entre les variations du taux de l'uricémie et la fréquence des crises, comme l'ont définitivement montré BROCHNER-MORTENSEN, JACOBSON et M.P. WEIL en 1948.

L'inflammation articulaire n'est pas non plus la conséquence de la précipitation d'urates, car les biopsies synoviales précoces montrent plus souvent des lésions inflammatoires sans caractère particulier que des précipitations d'urates, rares à la période des crises aiguës.

L'injection d'acide urique ne déclenche pas non plus la crise de goutte, même quand elle est faite au pourtour ou à l'intérieur de l'article; et c'est précisément quand apparaissent les dépôts tophiques que la tendance inflammatoire régresse et que les arthropathies deviennent moins douloureuses.

Les auteurs se sont donc trouvés attirés par les similitudes existant entre le déclenchement d'un accès de goutte et celui d'une manifestation allergique; la brutalité de survenue d'une crise inflammatoire et celle d'une manifestation d'ordre neuro-végétatif ou humoral, donnant ainsi naissance à autant de théories.

- VII -

THEORIE ALLERGIQUE

=====

De tout temps, les cliniciens furent saisis en constatant la sensibilité des goutteux à l'égard de certains aliments dont l'ingestion, même en très petite quantité, peut déclencher une crise alors que l'ingestion d'aliments pourtant très voisins est tolérée.

Mais il a fallu les notions d'anaphylaxie et d'allergie pour que la crise de goutte soit considérée comme l'expression d'une hypersensibilité à certaines substances normalement inoffensives.

Il existe une ressemblance marquée entre le caractère fluxionnaire et brutal de l'accès de goutte et celui des arthrites sériques. C'est pourquoi de nombreux auteurs se sont attachés à démontrer que la crise de goutte aiguë est une manifestation allergique et que les lésions histologiques de la maladie sont dues à une allergie tissulaire. Leurs arguments se classent en quatre groupes, clinique, biologique, thérapeutique et histologique.

Parmi les arguments cliniques, le déclenchement des crises par ingestion de certains aliments a attiré l'attention des auteurs: un grand nombre d'aliments a été incriminé, la plupart ne contient pas de bases puriques, beaucoup même, pas de protéines.

BEZANCON, WEIL et deGENNES rapportent le cas d'un pleurétique sensibilisé par son propre épanchement pleural. De ce fait, il est possible de rapprocher les accès goutteux provoqués par la résolution brusque d'oedèmes, les brûlures étendues ou des processus pathologiques entraînant une destruction globulaire excessive.

Pour Claude LAROCHE et PAOLAGGI, ces malades paraissent sensibilisés à leurs propres protéines.

RABINOVITCH signale encore le cas de crises déclenchées par des injections d'insuline et DUBOSQUET signalait, en 1939, la survenue d'une crise de goutte aiguë à la suite de l'injection de sérum antitétanique, avec apparition, huit jours plus tard, d'un placard urticarien au point d'injection.

Personnellement, nous pensons que ces faits ne sont pas probants; car par destruction, ces protéines tissulaires peuvent s'intégrer dans le cycle métabolique faussé des gouteux et contribuer à la production d'un encombrement uratique, passager et massif, qui serait responsable de l'accès.

Il pourrait en être de même pour l'insuline dont le rôle métabolique est fort complexe et pour le sérum antitétanique; ce dernier pouvant entraîner une crise par intégration immédiate de protéines dans un cycle métabolique accéléré et huit jours plus tard une réaction allergique banale sans rapport avec l'accès de goutte.

Fréquemment furent signalés, pour en faire argument en faveur d'une origine allergique des accès, l'association, l'alternance ou la succession chez un même sujet de crises de goutte et de maladies allergiques: mais PASTEUR - VALERY - RADOT s'est élevé contre cette manière de voir.

Les arguments biologiques reposent essentiellement sur l'existence de réactions cutanées positives à l'allergène causal.

Une certaine quantité d'intradermoréactions positives semble avoir été obtenue chez des gouteux avec des vins de Bourgogne-Bordeaux ou Porto - par WIDAL, ABRAMI et JOLTRAM en 1925, puis VINCENT, COATES et RALIREZ un peu plus tard.

GUDZENT déclarait en 1935 que :

" Les allergènes spécifiques de ces vins pourraient appartenir au groupe des albumines ou à certaines combinaisons étherées formant le bouquet."

Le gouteux serait sensibilisé à plusieurs substances, non seulement allergènes exogènes: aliments - boissons - mais encore "allergènes endogènes" (jamais identifiés) "et qui se formeraient à la faveur d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale, de troubles vaso-moteurs aigus, de fatigue physique et même de chocs moraux" L. LICHTWITZ.

Il nous faut bien déclarer ici que toutes les recherches récentes qui se sont proposées de prouver l'existence de tests cutanés valables et la mise en évidence d'allergènes incontestés ont échoué; ceux-ci, s'ils existent, échappent aux enquêtes les plus minutieuses.

Les arguments thérapeutiques sont basés sur l'effet des médications antiallergiques dans la crise de goutte.

Pour VIOLLE, les hyposulfites et les antihistaminiques de synthèse permettent de prévenir la crise ou la font tourner court si le traitement intervient dès l'apparition des premiers prodromes.

Par ailleurs, MUGLER a montré que la colchicine, médicament spécifique de la goutte possède une action thérapeutique incontestée sur nombre d'affections considérées comme allergiques: urticaire, oedème de QUINCKE, maladie du sérum, etc...

Enfin, l'A.C.T.H. et la cortisone, dont on reconnaît les effets brillants, mais transitoires, sur la crise de podagre, ont également une action sur les manifestations allergiques.

Pour les histologistes enfin, la question est de savoir si la lésion typique de la goutte, le tophus de l'oreille, peut être considérée comme une réaction d'allergie tissulaire.

DELARUE et WEIL, en accord avec l'opinion d'EBSTEIN, concluent de leurs recherches histologiques que les tophi résultent de phénomènes exsudatifs et dégénératifs primitifs, avec névrose fibrinoïde, à la suite desquels s'installe une réaction de type hyperergique, avec surcharge uratique secondaire sur les territoires nécrobiosés.

Et, ils insistent sur le fait que la nécrose fibrinoïde du tissu conjonctif,

" aurait une véritable spécificité biologique, réalisant le type même de l'inflammation hyperergique, et se traduisant par une hypersensibilité tissulaire locale à certains antigènes".

C'est aussi la manière de voir de GUDZENT, RONDONI et CHINI, d'une part, de FAVRE, MARTIN et RAVAUULT, d'une autre, enfin de RATHERY et CONTE: tous ces auteurs ont pensé que les lésions histologiques de la goutte sont la preuve de son origine allergique tissulaire.

En conclusion, il faut bien dire que, si l'ingestion d'une quantité minime d'aliments peut déclencher une crise alors que celle d'aliments très voisins est tolérée, si l'allergène invoqué, n'est pas toujours une purine, ni même une protéine, si les aspects histologiques rappellent enfin ceux qui sont observés dans certaines réactions hyperergiques, là s'arrêtent les faits.

Toutes les recherches portant sur les tests cutanés ou la mise en évidence d'un allergène incontestable ont échoué.

Il est devenu possible de dire que le gouteux est un intolérant, terme vague, sans prouver de façon certaine qu'il soit un allergique.

- VIII -

THEORIE NEURO-VEGETATIVE
=====

La survenue brutale d'un accès de goutte aiguë suggère l'intervention d'un déséquilibre neuro-végétatif.

Déjà, en 1784, William CULLEN proclamait que la goutte était une affection du système nerveux que "la matière peccante" (l'acide urique ?) "effet et non cause de la maladie, est la conséquence d'une dystrophie nerveuse".

En 1880, DYCE DUCKWORTH reprenait la théorie neurotique faisant de la goutte "a neuro-humoral disease".

LANCEREAUX, en 1910, considère que l'accès de goutte résulte d'un désordre du système régulateur des circulations locales et de la nutrition générale, alors qu'UMBER, en 1925, lie les troubles de la goutte à un trouble vago-sympathique et fait de la crise un "orage du système neuro-végétatif."

Ces travaux préparaient la voie des chercheurs modernes dont certains, comme FINCK, font de la goutte une crise de vagotonie accompagnée de troubles vaso-moteurs importants.

WOLFSON a d'ailleurs montré par l'oscillométrie et la pléthysmographie l'existence de troubles vasculaires considérables pendant l'accès. L'administration d'hormones surrénales, constate le même auteur, fait disparaître ces troubles en même temps que la crise elle-même.

Les sympathicolytiques, comme l'ergotamine, peuvent déclencher la crise, alors que les sympathico-mimétiques auraient une action préventive, comme l'ont montré les travaux de GRAB FIELD.

Tous les éléments capables d'altérer l'équilibre neuro-végétatif seraient néfastes et provoqueraient un accès : fatigues, voyages, repas abondants, aliments mal tolérés...

Dans cet ordre d'idées, la colchicine interviendrait par ses propriétés parasymphathicolytiques.

MUGLER a rapporté en 1951 un cas de "goutte cérébrale" avec troubles aphasiques, accompagnés de douleur du gros orteil et hyperuricémie importante, rétrocedant sous l'influence d'une injection intra-veineuse de colchicine.

Quant aux névralgies et névrites, fréquentes chez les goutteux, elles résultent de la compression nerveuse déterminée par la présence de dépôts uratiques soit dans le tissu cellulaire, soit au niveau des trous vertébraux, en particulier dans la région sacrée. L'atteinte des nerfs périphériques est exceptionnelle.

Un facteur neuro-végétatif, d'ordre parasymphathique, a peut être une influence sur la survenue des crises de gouttes, mais il ne faut cependant pas accorder une trop grande valeur à cette théorie qui présente encore bien des inconvénients.

THEORIE HORMONALE.
=====

A côté des hormones génitales, qui, comme nous l'avons expliqué précédemment, jouent un rôle certain dans la pathogénie de la goutte (surtout les stéroïdes androgènes dans la dysmétabolisme des urates à partir des holoprotides), d'autres hormones interviendraient dans la genèse de l'accès.

Mais la complexité habituelle des phénomènes hormonaux et la synergie fonctionnelle qui unit les différentes glandes endocrines, expliquent leur intervention multiple, et d'ailleurs variable, dans un syndrome aussi diffus que la goutte.

Pour TALBOTT et ses collaborateurs, il existerait chez les goutteux des variations particulières du fonctionnement surrénal qui entraîneraient des périodes de défaillance de la fonction minéralocorticoïde.

Une augmentation de la diurèse, avec perte de chlore, de sodium et rétention discrète du potassium, précéderait la crise. Cette phase de polyurie dite d'alarme serait suivie d'une phase d'oligurie avec diminution de l'excrétion de ces mêmes électrolytes.

La rétention de sodium entraîne une rétention d'eau et de nouveau une phase de débâcle urinaire surviendra, à la fin de la crise.

(voir tableau n° 4)

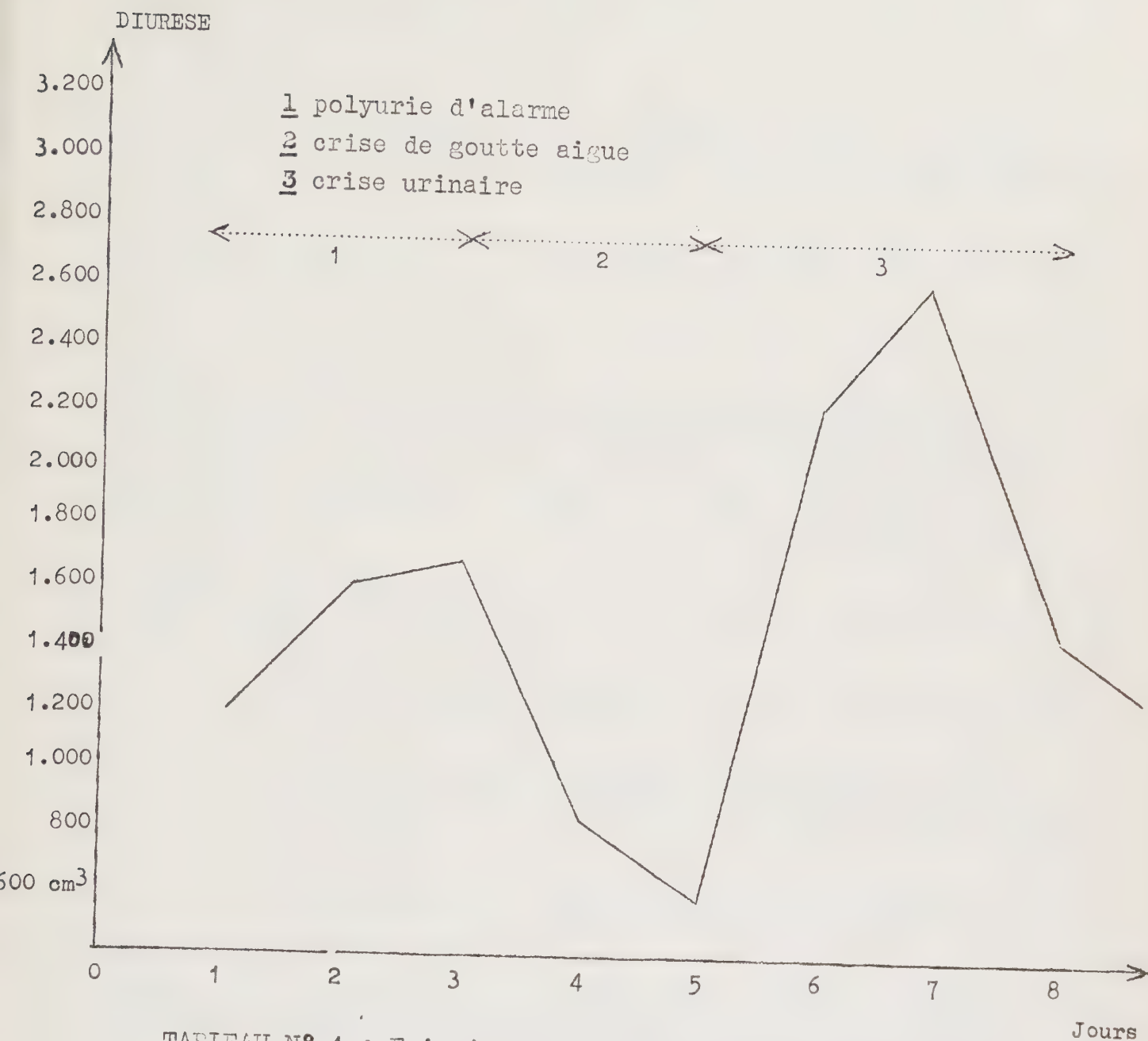


TABLEAU N° 4 : Emission urinaire au cours de l'accès de goutte aigue - d'après TALBOTT

L'accès qui suit l'interruption d'un traitement par la cortisone relèverait de l'inhibition passagère de la sécrétion corticotrope; celui qui suit l'interruption d'un traitement par l'A.C.T.H. serait la conséquence de la mise en repos de la surrénale.

D'ailleurs, MUGLER et GAZET de CHATELIER, étudiant le mode d'action de la colchicine dans la goutte, apportent des documents en faveur d'une action de stimulation des cortico-surrénales (travaux effectués en 1957) semblable à celle de l'A.C.T.H.

Peut-on, dès lors, expliquer l'effet des agressions, des interventions chirurgicales, des infections, fatigues, émotions, par l'épuisement surrénal qu'elles entraînent ?

Des travaux récents n'ont pas confirmé l'hypothèse de TALBOTT.

LEVIN et BASSET ont montré que le taux et les variations de l'éosinophilie, l'excrétion des 11-Hydroxycorticoïdes, sont habituellement normaux chez les goutteux et en 1957, ces auteurs ne pouvaient retrouver les variations de la diurèse et de la natrurie signalées par TALBOTT, au cours des crises qui furent observées pendant plusieurs mois chez un certain nombre de malades.

Pourtant, à la lumière des travaux de SELYE et de THORN, l'accès de goutte aiguë s'intégrerait dans le cadre des maladies d'adaptation, évoluant en trois phases :

- agression aiguë déclenchant une sécrétion d'A.C.T.H. et de 11-oxystéroïdes.
- phase réactionnelle déclenchant la crise; avec sécrétion accrue de minéralo-corticoïdes, d'action pro-inflammatoire, qui expliqueraient la turgescence goutteuse .
- phase terminale, avec reprise de la sécrétion des 11-oxystéroïdes d'action anti-inflammatoire et uricosurique.

Telle est l'hypothèse partagée par COSTE, PARLIER, LICHTWITZ et DELAVILLE, qui expliquerait mieux la diversité des causes déclenchantes de la crise de goutte aiguë.

Ces causes agiraient comme des stress sur un terrain très favorable, le terrain hyperuricémique.

D'autres chercheurs se sont aussi posés la question de savoir si les lésions osseuses de la goutte impliqueraient dans leur pathogénie une participation endocrinienne.

Chez certains goutteux, les crises d'arthrite aiguë n'atteignent que peu ou prou le squelette, alors que, chez d'autres, elles déterminent des délabrements considérables.

Dans ce derniers cas, un dysfonctionnement des parathyroïdes, et par suite, un trouble du métabolisme phospho-calciqque, ne favoriserait-il pas le déplacement du calcium et la raréfaction de l'os produits par les troubles circulatoires intenses de l'attaque de podagre ?

Cette hypothèse n'a pas encore été confirmée mais la raréfaction osseuse nous paraît plutôt commandée par les troubles circulatoires intenses qui constituent l'attaque aiguë de podagre.

Au demeurant, LERICHE et POLICARD n'ont-ils pas montré que, quand la circulation devient active dans un territoire osseux, l'os se raréfie, et que le corollaire de ce processus d'ostéoporose est une néoformation osseuse au voisinage, par métaplasie du tissu conjonctif.

Mais il faut dire qu'à l'heure actuelle, les recherches endocriniennes chez les goutteux ne sont qu'à leurs débuts et les faits cliniques se résument souvent à quelques cas trop isolés pour atteindre un maximum de précisions.

Il serait, par suite, imprudent d'accorder trop de valeur à l'une ou à l'autre de ces hypothèses, qui renferment peut être chacune une part de vérité.

C O N C L U S I O N

=====

Nous considérons la Goutte comme étant la résultante de la superposition , ou mieux, de la coïncidence de deux troubles distincts: la dyspurinie et une tendance à faire des crises inflammatoires.

L'erreur métabolique est une possibilité anormale de synthèse des urates à partir de molécules très simples, comme le glyco-colle, en passant par l'acide inosique, qui est un ribotide d'hypoxanthine, au moyen de deux cycles :

- un cycle long, qui transforme l'acide inosique en adénine et guanine, qui participent à la formation d'acides nucléiques dont la dégradation aboutit à l'acide urique,
- un cycle court, qui d'un ribotide d'hypoxanthine l'acide inosique, fait une hypoxanthine qui, par deux oxydations successives, aboutit aux urates.

Ce trouble, qui résulte de l'accélération d'un cycle métabolique, peut être aggravé dans sa conséquence principale, l'hyperuricémie, par une augmentation de la réabsorption tubulaire des urates au niveau des reins.

La dyspurinie est héréditaire: or parmi les membres d'une famille de goutteux, certains seront sains en apparence, d'autres présenteront une lithiase urique, d'autres enfin verront survenir chez eux des crises inflammatoires.

Ce deuxième trouble est beaucoup plus difficile à établir sur des bases rigoureuses que la dyspurinie: nous ne savons s'il est héréditaire ou acquis, s'il résulte d'une anomalie tissulaire ou neuro-végétative; cependant qu'une théorie allergique paraît aujourd'hui dépassée par une théorie hormonale.

Les causes très diverses déclenchant l'accès de goutte s'apparentant aux stress dans le cadre des travaux de SELYE sur les maladies d'adaptation.

Il est encore trop tôt pour dire s'il existe un rapport entre ces deux troubles qui constituent la maladie: en effet, si l'injection d'acide urique ne déclenche pas d'accès inflammatoires, certains précurseurs puriniques de l'acide urique, produits en excès, pourraient déterminer l'inflammation.

L'hypoxanthine et la guanine n'ont guère d'effet pharmacodynamique, la xanthine est d'abord diurétique, l'adénine modifie la leucocytose et peut être responsable de lésions rénales, mais on ne leur connaît pas d'effet particulier qui puisse expliquer la crise inflammatoire.

Mais, selon YU et WEISSMANN, il existe, lors de la crise de Goutte, une élimination anormale de 8-Hydroxy-7-Méthylguanine, et cette manifestation de la dyspurinie, contemporaine de l'accès, constitue peut être le trait d'union qui nous manque.

Cette double conception de la Goutte, sans doute trop schématique, garde le mérite au point de vue pratique d'établir sur des bases simples le traitement de la maladie, en envisageant séparément la cure de chacune de ses composantes.

-:-:-

Vu, le président de thèse :
Monsieur L. de GENNES

Vu, le Doyen de la Faculté
Monsieur BINET

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

=====

Aspects métaboliques et cliniques de la goutte

Am. J. Med. Mai 1957, 22, n° 5, p.806-87
Bibliographie.

ABRAMI P. LICHTWITZ A. Le rein goutteux 1935 p.83-122

Congrès de la Goutte et de l'acide urique
Vittel.

ADLERSBERG D., GRISHMAN E., SOBOTKA H.

Répartition de l'acide urique dans la goutte
et dans les maladies du foie.

Arch. Int. Med. - Juil. 1942, 70, n° 1,
p. 101-120.

ALIBRAN M. (Mme)

Les conceptions actuelles sur la goutte
Thèse Paris Oct. 1955, n° 918, 52 pages.

ARCHER H.E. et RHODEN E.

Les taux d'acide urique dans le sang et le
plasma

Brit. Méd. J., 20 Oct. 1951, p. 947.

ARLET J., LAPORTE C. La goutte - Problèmes diagnostiques,
pathogéniques et thérapeutiques -

Gaz. Hôp. 20 Janv. 1955, 127, n°2
p. 41-44 . Bibliographie.

- AUQUIER L. L'élimination rénale de l'acide urique à l'état normal et pathologique
Thèse Paris 1948
- BARNES F.W., SCHOENHEIMER R.
Au sujet de la synthèse biologique des purines et des pyrimidines
J. Biol. Chem. Nov. 1943, p. 123-139
- BENEDICT J.D., YU T.F., BIEN E.J., GUTMAN A.B., STETTEN D.
Une nouvelle étude sur l'utilisation de l'azote glycine diététique pour la synthèse de l'acide urique dans la Goutte
J. Clin. Invest. Aout 1953. 32, n° 8 p. 775.
- BENEDICT J.D., FORSHAM P.H., STETTEN D.
J. Biol. Chem. 1949 p. 181-183
J. of clinical investigation - 1950, 29, n° 1 p. 104
- BIEN E.J. et coll. Rapports de la consommation d'azote diététique et du taux de synthèse d'acide urique chez le sujet normal et le goutteux
J. Clin. invest. Aout 1953, 32, n° 8, p. 778.
- BIEN E.J., ZUCKER M. Ann. of Rheum. dis.-1955, 14, p. 409
- BISHOP C., GARNER W., TALBOTT J.H.
j; clin. inv. 1951, 30, p. 879-888. La masse de pool, le taux du roulement et la rapidité de l'équilibration de l'acide urique marqué chez les sujets normaux et pathologiques.
- BISHOP C., RAND R., TALBOT J.H.
Le taux de conversion de la glycine isotope en acide urique chez l'homme normal et le goutteux: comment il est affecté par la Vitamine E et l'acide folique.
Métabolism, mars 1955, 4, n° 2, P. 174-192
Bibliographie.

BONFILS S. Notions physio-pathologiques récentes sur la Goutte.
Rev. du Praticien - 11 janvier 1954, 4, N°2
p. 93-96 - Bibliogr.

BROCHNER - MORTENSEN K.-
Les variations de la clearance de l'acide urique après administration des purines.
Considérations particulières sur le problème du seuil d'élimination.
Acta Med. Scand. 1939, 99 - p. 525-537.

BRURY A.N. Physiol. Rev. 1936 , 16, p. 292

BUCHAN J.F. Goutte aiguë et métabolisme de l'acide urique
Brazil Med.
Juil. Dec. 1953, 67, n° 27 à 52, p. 576-580
Bibliogr.

BUTT W.R., MARSON F.G.W.
L'excrétion des 17-cétostéroïdes dans la Goutte.
Brit. Med. J., 8 Novembre 1952, n° 4.792,
P. I.023-I.024. Bibliogr.

BUZARD J., BISHOP C., TALBOTT J.H.
La destinée de l'acide urique chez le sujet normal et le goutteux
J. Chronic Dis. Juill. 1955, 2, n° 1
p. 42-49, Bibliogr.

COOMBS FS TALBOTT J.H. et coll.
La fonction rénale chez le goutteux.
J. of Clin. invest. Mai 1940, 19 , p. 525-535

COSTE F., LAMOTTE M., TISSIER M. (Melle)
L'allantoinurie - Sem. Hôp. Paris
28 Aout 1947, n° 32, p. 1955-1990

COSTE F., AUQUIER L. L'élimination de l'acide urique chez les goutteux et le facteur rénal dans la goutte
B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris - 5-19 Mars 1948
64, n° 9-10-11, p. 353-355

COSTE F. Données modernes sur le métabolisme de l'acide urique.
Sem. Hôp. Paris 10 juil. 1953, n° 46-47,
p. 2.369-2.379.

DELBARRE F., WEISSENBACH R., LACRONIQUE F.
Considérations sur le régime alimentaire des goutteux - sem. Hôp. Paris 10 Juil. 1953
n° 46-47 p. 2.385-2390.

DELBARRE F. Pathogénie de la goutte - Gaz. Med. France
25 Avril 1958, 65, n° 8 p. 751-762
Bibliogr.

DELTOUR G. Notions récentes sur la biochimie de la goutte -
Presse therm. climat. 1954, n° 7-8, p. 178-183.

DOUSSET A. Biologie pratique dans la goutte - Gaz. Med. France
25 Avril 1958, 65; N° 8, p. 795

DURUPT L., GOURY-LAFFONT M.
La goutte. Les acquisitions récentes
Gaz. Méd. France, 25 Avril 1958, 65, n° 8
P. 797-801. Bibliogr.

FALON W.W. DILG S. Métabolisme du facteur citrovorum et de l'acide folique dans la goutte ; étude sur l'excrétion urinaire
J. Lab. Clin. Med. Sept. 1956, 48, n° 3
p. 399-412. Bibliogr.

FAUVERT R. Pathogénie de la Goutte - Arch. Rhumat.
1945-46, n° 3, p. 91-97

- FIESSINGER N. Le foie des goutteux
Congrès de Vittel 1935
- FRANCON F. Pathogénie de la goutte - Union Med. Canada
Oct. 1950, 79, n° 100, p. 1173-1176
- FRANCON F. Goutte - Lyon Med. 5 Juin 1955, 193, n° 23
p. 552-555.
- FRIEDMANN M., BYERS S.O. Excrétion rénale d'urates accrue chez les
malades jeunes atteints de goutte.
Am. J. Med. Juill. 1950, 9, N° 1,
P, 31-34 - Bibliogr.
- GIRAUD G. La valeur sémiologique de l'hyperuricémie
Montpellier Med. Sept. Oct. 1950, 93, n° 5,
p. 347-360.
- GOLDWAIT D.A., GREENBERG G.R., PEABODY R.A. Biochem. and Biophys. Acta. 1955, 18,
p. 148.
- GOTTLIEB F. Des fonctions rénales chez le goutteux.
Acta Med. Scand. 1930, 73, p. 224,
- GRACIANSKY P. (de) Recherches sur l'acide urique dans la Goutte
Thèse Paris 1938.
- GRACIANSKY P. (de) Le métabolisme des purines chez les gout-
teux - Arch. rhumat. 1945-46, 6, n°3
p. 97-102.
- GREENBERG G.R. Fédération proced. 1953. 12.211
- GRIFFITHS M. J. Biol. Chem. 1952, 197, p.398

- GROTT J.W. De la possibilité de l'apparition d'accès
goutteux aigus du fait de troubles du
métabolisme de l'acide oxalique
Schweiz. Med. Wschr. 2 Mai 1943, 72, n°8
p. 492-495. Bibliogr.
- GROULADE J., JACQUELINE F.,
Modifications des fractions proteiques séri-
ques au cours de l'accès de goutte.
Revue Française clin. biol. Avril 1957
2, n° 4, p. 345-357, bibliogr.
- GUTMANN A.B., YU T.F.
Am. J. of Med. 1952, 13, p. 744
- GUTMANN A.B. Annal of int. Med. 1953, 39, p. 1062
- GUTMANN A.B. Le métabolisme de l'acide urique et la goutte
Am. J. Med. 1930, 9, p. 798
- GUTMANN A.B., YU T.F.
La fonction rénale dans la goutte. Commen-
taires sur la régulation rénale de l'excrétion
des urates et le rôle du rein dans la pathogé-
nie de la goutte.
Am. J. Med. Oct. 1957, 23, n° 4, P. 600-622
Bibliogr.
- HOFFMAN W.S. Le métabolisme de l'acide urique et ses
rapports avec la goutte. J.A.M.A. Janv. 1954
154, n° 3, p. 213-217, Bibliogr.
- JACQUELINE F., GROULADE J.
Proteines, glyco et lipo-proteines au cours
de diverses formes cliniques de la goutte
(Electrophorèse sur papier) Presse Med. 19
Sept. 1956, 64, n° 66, p.1509-1511 Bibliogr.
- KLEIN D. L'hérédité de la goutte. Médecine et Hygiène
1956, p. 294.

- KOLLMAN G. Biochim. Zeitschreib. 1921, p. 123-235.
- LABBE M., VIOLLE P.L., NEPVEUX F.
Recherches sur le métabolisme intermédiaire
des purines chez les goutteux
C.R. Soc. Biol. 1935, 119, P. 1095
- LABBE M., VIOLLE P.L., NEPVEUX F.
Goutte et hyperuricémie
Presse méd. Juil. 1936 n° 60, p. 1201-1203
- LEDERER J., SERANE J., VAN KEERBERGHEN J.
Le rein des goutteux. Congrès du centenaire
Vittel 4-6 Juin 1954, p.143-187
- LE GARREC L. Réflexions sur la pathogénie des uratomes
Bull. Soc. Path. exot., 1950, n° 11-12,
p. 699-703, Bibliogr.
- LEPAULT P. Les idées actuelles sur la goutte
Thèse Paris. Juillet 1956, n° 796, 48 pages
- LEVENBERG B., MELNICK I
Fed. Proc. 1956, 15, p. 117
- LEVIN M.H., RIVO J.B., BASSETT S.H.
Etudes métaboliques sur la goutte, en
particulier sur le rôle des électrolytes dans
l'arthrite goutteuse aiguë
Am. J. Med. Oct. 1953, 15, n° 4, p. 525-534
- LEVIN M.H., BASSETT S.H.
Etudes métaboliques sur la goutte
J. Clin. Endocrin. Mai 1952, 12 n° 5
p. 506-518. Bibliogr.
- LEVIN M.H. Rheumatism. 1957, 13, p. 45-50.

LIBERATI E., BATTAGLIA A.

Le facteur rénal dans la pathogénie de la Goutte - Policlinico (Sez. Prat.) 23 Avril 1956 63, n° 17, p. 567-571 Bibliogr. résumé français.

LOCHIE L., HUBBARD R.J.A.M.A. 1935, 104, p. 1072

LOEPER M., LEMAITRE A

Les troubles des échanges nutritifs chez les goutteux
Congrès de Vittel 1935, p. 245.

LOEPER J.

Le rôle du laboratoire dans le diagnostic et le traitement de la Goutte - Rev. Praticien 11 janvier 1954, 4, n° 2, p. 129-134

LOFFLER W.

L'accès de goutte tant que phénomène allergique - Schweiz Med. Wschr 1943, 73, p. 1179,

MCRRIS J.E.

Le transport d'acide urique dans le sérum. Am. J. Med. Sc. Janv. 1958, 235, n° 1029, p. 43-49, Bibliogr.

MONTAYA MARINEZ A.

Le problème métabolique de la goutte Mém. Assist. Etr. 2 juin 1955, n° 42 51 pages

MUGLER A., FRIEDRICH S.

L'excrétion de l'acide urique chez l'hyperuricémique et le goutteux - Strasbourg Med. Jul. 1956, 7, n° 7, p. 492-503, Bibliogr.

MUGLER A., PERMET J.L., PERMET A., FRIEDRICH S.

Le rôle du rein dans l'hyperuricémie d'après l'étude de 390 clearances de l'acide urique. Revue du Rhumatisme, 1955, 22, n° 4 p. 320-329, Bibliogr.

MULLER A.F., BAUER W. Le problème métabolique de la goutte
Schweiz. med. Wschr, le 18 déc. 1954, 84,
n° 51, p. 1403-1409, Bibliogr.

MULLER A.F. , MACH R.S. (Genève)
Physiopathologie de la goutte
3° congrès inter. des maladies rhumatismales
Aix les Bains 1956

ORSTROM A., ORSTROM M.
Le rôle de la glutamine dans le métabolisme
avec considération particulière sur la forma-
tion d'acide urique dans la goutte -
Acta Med. Scand. 17 Juin 1950, 138, n° 2, p.
108-120. Bibliogr.

PARLIER R., LICHTWITZ A., DELAVILLEM.
La goutte . Maladie des stéroïdes
Presse Med. 14 Nov. 1951, 59, n° 72,
p. 1502-1505 . Bibliogr.

PARTURIER G., FAURE M. Contribution à la pathogénie des crises
de goutte
B.M. Soc. Med. Hop. Paris - 2-9 Juin 1950
66, n° 19-20, p. 952-953

ROBERT D'ESHOUGUES J., TADEI A.
La conception pathogénique actuelle de la
goutte -
Algérie Med. Sept. 1957, 61, n° 9, P. 961-974
Bibliogr.

ROBINSON W., COUN J.W., BLOCK W.D., LOUIS L.H.
Le rôle du cortex surrénalien dans le méta-
bolisme des urates et dans la Goutte.
J. Lab. Clin. Med. Nov. 1948, 33, n° 11, p. 1473
1474

SERANE J., LAGRUE G. Principales notions récentes sur la Goutte
Gaz. Med. France, Mars 1953, 6A, N°6,
p. 375-384 . Bibliogr.

SERANE J., LEDERER J., Contribution à l'étude du rein goutteux
Presse Med. 5 Mars 1955, 63, n° 17
p. 335-336

SERRE H., MIROUZE J., BONNET H.
Etude comparée du fonctionnement glomérulaire et tubulaire dans la Goutte chronique - A propos de 10 observations
Rev. Rhumat., sept. 1952, 19, n° 9,
p. 744-746.

SHEMIN D., RITTENBERG D.J.
Sur l'utilisation de glycine pour la synthèse de l'acide urique chez l'homme.
J. Biol. Chem. Mars 1947, 167,
p. 875-876.

SMYTH C.J., COTTERMAN C.W., FREYBERG R.H.
J. Clin. Inv. 1948, 27, p. 749

SMYTH C.J.
Aspects génétiques et endocriniens de la Goutte. Practitioner - janv. 1951, 166
N° 991, p. 62-67. Bibliogr.

SOKOLOFF L.
Pathologie de la Goutte - Métabolism,
Mai 1957, 6, n° 3, p. 230-243, Bibliogr.

SONNE J.C., BUCHAUER J.M., DELLUVO A.M.
J. Biol. Chem. 1946, 166, p. 395, 1948,
173, p. 69 - 1948, 173, p. 81.

STECHE R.M., SOLOMON W.M. -
Ann. int. Med. 1949, 131, P. 591

STETTEN de W.
Le stock d'acide urique ~~miscible~~ chez l'homme normal et le goutteux, étudié à l'aide de l'azote isotope -
J. Mount Sinai Hosp. Spet.-Oct. 1950, 17,
n° 3, p. 149-158. Bibliogr.

STETTEN de W. et Coll. La pathogénie de la Goutte. Métabolism
Janv. 1957, 6, n° 1, p.88-91 Bibliogr.

TALBOTT J.H., JACOBSEN B.M., OBERG S.A.
J. Clin. invest. 1945, 14, p. 411

TALBOTT J.H., COOMBS F.S.
J.A.M.A. 1947, 1938, p.110

TALBOTT J.H., BISHOP C., GARNER W.,
Etude de l'acide urique marqué chez les
goutteux et chez les non goutteux.
Tr. Ass. Am. Physiciens 1950, 63,
p. 201-208.

TARNPOLSKY S., MONTUORI E., SCHERE M.
Elimination des 17-cétostéroïdes dans
la Goutte - Presse Med. Argent. 4 aout
1950, 37, n° 31 p. 1778-1779 - bibliogr.

THANNHAUSER S.J. La pathogénie de la Goutte
Deutsche Med. Wschr. 6 avril 1956, 81,
n° 14, p. 492-496. Bibliogr.

UHRV P., SERANE J. Notions actuelles sur la physiopathologie
de la Goutte.
Sem. Hop. Paris - 18 avril 1953, 29, n° 25
p. 1274-1280

VAGUE J. L'hyperuricémie primitive familiale
Sem. Hôp. Paris 26 Janvier 1956, 32, n°6
p. 320-322.

VAILLANCOURT G. La Goutte - Union Med. Canada . Mai 1954
83, n° 5, p. 529-535. Bibliogr.

VIDAL, ABRAMI, JOLTRAIN
Les cuti-réactions chez les goutteux
Presse médicale 1925, 31, p.1425-1426

- VILLA, ROBECCHI, BALLABIO, DE SEZE, RYCKWAERT, LEVERNIEUX
Physiopathologie clinique et traitement de
la Goutte.
- VIOLLE P.L. Goutte et traitement anti-allergique
Presse Med. 27 Déc. 1947, 55, n° 75,
p. 882-883.
- VIOLLE P.L. Goutte, - Encycl. Med. - Chir., Maladies
de la nutrition, 10-5-27, A 10, A 30, A 50,
A 60, A 80. Septembre 1957, Bibliogr.
- WARTER J., MUGLER A. Données actuelles sur le métabolisme de
l'acide urique -
Congrès de Vittel 1954, p. 287-311
- WEILL P., Melle MONTALAN P.
Le problème de la Goutte -
Rev. du Rhumat. 1948.
- WEISS T.E. Deux conceptions actuelles sur la Goutte
Prensa Med. Argent. 12 Juin 1953, 40, n°
24, p. 1502-1505.
- WOLFSON W., LEVINE R. La circulation et l'excrétion d'acide
urique chez l'homme - Fédération proc.
1948, 7, P. 136.
- WOLSON W., GUTERMAN H.S., LEVINE R., COHN C. HUNT H.D. ROSENBERG EF
Une différenciation sexuelle du métabolisme
des urates. Note sur les données cliniques
et de laboratoire chez les femmes goutteu-
ses. J. Clin. Endocr. août 1949, 9, n°8
p. 749-767. Bibliogr.
- WYNGAARDEN J.B., STETTEN de W.
J. Biol. Chem. 1953, 9, p.203.

WYNGAARDEN J.B. Le métabolisme des purines intermédiaires
et les altérations métaboliques dans la gou-
te - Métabolism, Mai 1957, 6, n°3, p.244
268 - Importante Bibliogr.

WYNGAARDEN J.B., BLAY A.E., HILLEY L.
Le mécanisme de la surproduction d'acide
urique chez les malades avec Goutte pri-
maire. - J.of Clin. invest. Avril 1958, 37
n° 4 p. 579-590 - Bibliogr.

YU T.F., GUTMAN A.B. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1953, 84-21

YU T.F. et coll. American Journal of Medecine. 1953, 15,845

